

Aus der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und
Nephrologie des Klinikums Steglitz des Fachbereiches
Medizin der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. A. Distler

FUNKTIONSAUFNAHME, REJEKTIONSKRISEN
UND ÜBERLEBENSRATE VON
NIERENTRANSPLANTATEN: RETROSPEKTIVE
AUSWERTUNG VON DATEN EINES
TRANSPLANTATIONSZENTRUMS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Kunzendorf
Halle/Saale

Gerd Walz
Gelsenkirchen

1984

Aus der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und
Nephrologie des Klinikums Steglitz des Fachbereiches
Medizin der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. A. Distler

FUNKTIONSAUFNAHME, REJEKTIONSKRISEN UND ÜBERLEBENSRATE
VON NIERENTRANSPLANTATEN: RETROSPEKTIVE AUSWERTUNG
VON DATEN EINES TRANSPLANTATIONSZENTRUMS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Kunzendorf
Halle/Saale

Gerd Walz
Gelsenkirchen

1984

Gedruckt mit der Genehmigung des
Fachbereiches Medizin
der Freien Universität Berlin

Referent: Priv. Doz. Dr. G. Offermann

Korreferent: Prof. Dr. D. Jonas

Tag der Promotion: 16.10.1984

Vorwort bei einer Gemeinschaftsarbeit:

Da die gegenwärtige Promotionsordnung fordert, daß aus einer solchen Gemeinschaftsarbeit Einzelleistungen ersichtlich sein müssen, haben wir die Arbeit wie folgt aufgeteilt:

verantwortlich für den Teil I und II - Gerd Walz

verantwortlich für den Teil III - Ulrich Kunzendorf.

Das Konzept und die statistische Auswertung wurden gemeinsam erarbeitet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
- EINLEITUNG	8
- TEIL I: Einfluß prä- und postoperativer Parameter auf die Transplantatüberlebensrate	10
1. Einleitung	10
2. Material	11
3. Methodik	11
4. Statistik	14
5. Ergebnisse	17
A. Gesamttransplantat-Überlebensrate	17
a) Abhängigkeit der Transplantat-Überlebensrate von präoperativen Bluttransfusionen	17
b) Abhängigkeit der Transplantat-Überlebensrate vom HLA-System	17
c) Abhängigkeit der Transplantat-Überlebensrate von der präoperativen Hämodialyse-Dauer sowie der warmen und kalten Ischämie-Zeit	18
B. Abhängigkeit der Transplantatfunktion von prä- und postoperativen Parametern	20
C. Abhängigkeit der Erythropoese nach Nierentrans- plantation von prä- und postoperativen Parametern	22
6. Diskussion	24
- TEIL II: Das primäre Transplantatversagen nach Nieren- transplantation	30
1. Einleitung	30
2. Material und Methoden	31

	Seite
3. Ergebnisse	36
A. Präoperative Parameter	36
a) Quantitative Parameter	36
b) Qualitative Parameter	40
B. Postoperative Parameter	41
a) Quantitative Parameter	41
b) Qualitative Parameter	41
C. Parameter der Funktionsaufnahme	46
a) Szintigramm-Veränderungen	46
b) Veränderungen der Retikulozyten- und Hb-Werte	47
c) Veränderungen der exkretorischen Funktion	51
D. Einfluß von Rejektionen auf die Funktionsaufnahme	54
E. Abhängigkeit der Transplantat-Überlebensrate von der postoperativen Funktion	57
4. Diskussion	66
A. Einflüsse auf das akute Nierenversagen nach Transplantation	66
a) Präoperative Hämodialyse-Dauer	66
b) Präoperative Bluttransfusionen	67
c) Ischämie-Zeiten	67
d) Postoperative Parameter	71
B. Erholung der Transplantatfunktion	73
a) Szintigramme	73
b) Retikulozyten- und Hb-Wert-Änderungen	75
C. Einflüsse auf die Transplantat-Überlebensrate	77
- TEIL III: Merkmale und Auswirkungen der akuten Transplantatrejektion	84
1. Einleitung	84
2. Material und Methodik	84
3. Ergebnisse	89
A. Rejektionshäufigkeit	89
a) Einfluß präoperativer Parameter auf die Rejektionshäufigkeit	89
b) Einfluß postoperativer Parameter auf die Rejektionshäufigkeit	93

	Seite
B. Merkmale der akuten Rejektion	97
a) Zeitpunkt der ersten Änderung klinisch-laborchemischer Parameter bezogen auf den Rejektionsbehandlungsbeginn	98
b) Änderung der Parameter im Verlauf der Rejektion	99
c) Biopsische Bewertung der ersten akuten Rejektionen	104
d) Rejektionsausgang	105
C. Einfluß der Rejektionshäufigkeit auf die Dauer der Transplantatfunktion	105
D. Merkmale der ersten akuten Rejektion und ihr Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate	114
a) Zusammenhang zwischen dem Grad der Änderung klinisch-laborchemischer Parameter während der ersten akuten Rejektion und der kumulativen Transplantatüberlebensrate	115
b) Zeitpunkt des Auftretens der ersten akuten Rejektion nach Transplantation und sein Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate	124
c) Zeitpunkt des Beginns der Rejektionsbehandlung und sein Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate	132
4. Diskussion	138
A. Rejektionshäufigkeit	138
a) Einfluß präoperativer Parameter auf die Rejektionshäufigkeit	138
b) Einfluß postoperativer Parameter auf die Rejektionshäufigkeit	139
B. Merkmale der akuten Rejektion	141
C. Einfluß der Rejektionshäufigkeit auf die Dauer der Transplantatfunktion	144
D. Merkmale der ersten akuten Rejektion und ihr Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate	146
a) Zusammenhang zwischen dem Grad der Änderung klinisch-laborchemischer Parameter während der ersten akuten Rejektion und der kumulativen Transplantatüberlebensrate	146
b) Zeitpunkt des Auftretens der ersten akuten Rejektion nach Transplantation und sein Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate	147

	Seite
c) Zeitpunkt des Beginns der Rejektionsbehandlung und sein Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate	149
- ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	151
- LITERATURVERZEICHNIS	158
- DANKSAGUNGEN	168
- LEBENSLÄUFE	169

Einleitung

Der Organtransplantation liegt die Idee zugrunde, ein Organ, das seine Aufgabe nicht mehr zu erfüllen vermag, durch ein entsprechendes funktionstüchtiges Organ eines anderen Individuums zu ersetzen. Eine Idee, die in ihrer Einfachheit lange vor Beginn des 20. Jahrhunderts ihre Faszination ausgeübt hat. Am Ende des 19. Jahrhunderts sind die operativ-technischen Voraussetzungen soweit entwickelt gewesen, daß tierexperimentelle Nierentransplantationen durchgeführt werden konnten. Diese Experimente haben einerseits gezeigt, daß eine transplantierte Niere ihre Funktion im Empfängerorganismus aufnehmen kann, andererseits ist die Transplantatfunktion nur von minimaler Dauer gewesen. Erst in den vierziger Jahren wurde mit der Bedeutung des Immunsystems für die Transplantatabstoßung ein für die Dauer der Transplantatfunktion wesentlicher Faktor erkannt. Mitte der fünfziger Jahre wurden die ersten "therapeutischen" Nierentransplantationen zur Erhaltung des Lebens chronisch niereninsuffizienter Patienten durchgeführt. Eine Voraussetzung dafür war die Einführung der immunsuppressiven Therapie zur Unterdrückung der Abstoßungsreaktion. Seit den siebziger Jahren ist die Nierentransplantation neben und in Ergänzung mit der chronischen Hämodialysierung eine allgemein etablierte Behandlungsmethode der chronischen Niereninsuffizienz.

Die Nierentransplantation stellt trotz der erzielten Fortschritte der letzten Jahre noch immer ein hohes Risiko für den Patienten dar. Dieses Risiko besteht weniger in der Transplantationsoperation selbst, als vielmehr in der mit der Transplantation verbundenen immunsuppressiven Therapie und der noch immer relativ hohen Verlustrate der Transplantatfunktion aufgrund akuter und chronischer Transplantatabstoßungsreaktionen. Um dieses Risiko zu vermindern, sind eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt worden. Die Ergebnisse werden teilweise übereinstimmend, teilweise kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Arbeit sollen einige dieser Fragen anhand retrospektiv erhobener Daten von Patienten, die im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin transplantiert worden sind, dargestellt und diskutiert werden.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich im Teil I mit dem Einfluß ausgesuchter prä- und postoperativer Parameter auf die Transplantatüberlebensrate. Im Teil II werden Probleme des primären reversiblen Transplantat-

versagens nach Nierentransplantation untersucht und im dritten Teil werden Merkmale und Auswirkungen der akuten Transplantatabstoßung betrachtet. Wegen der verschiedenen Schwerpunkte der drei genannten Probleme wird jedes dieser Probleme in einem in sich geschlossenen Teil dargestellt; die übergreifende Gesamtproblematik läßt jedoch eine Darstellung in einer Arbeit gerechtfertigt erscheinen.

Teil I: Einfluß prä- und postoperativer Parameter auf die Transplantatüberlebensrate

1. Einleitung

Der Erfolg einer Nierentransplantation hängt bei hinreichender Qualität der operativen Technik wesentlich von der immunologischen Reaktion des Empfängers auf das körperfremde Organ ab.

Zur Schaffung optimaler Ausgangsbedingungen werden insbesondere den präoperativen Daten große Aufmerksamkeit gewidmet. Hier gilt es, die Faktoren zu selektieren, die einen Einfluß auf den postoperativen Verlauf haben. Zu den immer wieder, z.T. mit kontroversen Ergebnissen untersuchten Faktoren gehören präoperative Bluttransfusionen und Hämodialyse-Dauer, Übereinstimmungen im HLA-System zwischen Spender und Empfänger des Transplantats, sowie Parameter der Organkonservierung.

Obwohl der positive Effekt von präoperativen Bluttransfusionen auf die Überlebensrate von Nierentransplantaten seit 1973 bekannt ist (22, 64) und die Konsequenzen aus dieser Beobachtung zu einer regelmäßigen präoperativen Transfusionstherapie geführt haben, ist der Mechanismus, über den die Wirkung zustande kommt, weiterhin ungeklärt (62). Auch bestehen Unklarheiten darüber, mit welchem Transfusionsprotokoll (Zahl, Art und Zeitpunkt der Transfusionen) optimale Ergebnisse erzielt werden (61, 66). Dies macht es notwendig, den Einfluß von Bluttransfusionen und die Abhängigkeit dieses Effekts von der Zahl der Transfusionen am eigenen Patientenkollektiv zu kontrollieren.

Ein Vergleich amerikanischer Studien mit den Ergebnissen von Eurotransplant ergibt beträchtliche Unterschiede für den Einfluß des HLA-Systems auf Patienten- und Transplantat-Überlebensraten (7, 81). Hier scheint eine starke geographische Abhängigkeit von der Zusammensetzung nicht nur des Patienten-, sondern auch des Spenderkollektivs gegeben zu sein. Die Überprüfung einer Abhängigkeit der Transplantationsergebnisse beim Berliner Patientenkollektiv von diesem Faktor erscheint daher naheliegend.

Ergänzend wird der Einfluß weiterer prä- und postoperativer Parameter auf die Transplantatüberlebensrate untersucht.

2. Material

Der Arbeit liegen die Daten von Nierentransplantationen bei 108 Patienten zugrunde, 60 Männer und 48 Frauen im Alter zwischen 15 und 53 Jahren (Median = 36 Jahre), die in der Zeit vom 1.1.1973 bis zum 31.12.1979 im Klinikum Steglitz, Berlin, transplantiert wurden.

Hierbei handelte es sich überwiegend um die Transplantation von Leichen-
nieren (n = 106), das Alter der Spender lag zwischen 5 und 57 Jahren (Median = 22 Jahre). Nur in 2 Fällen wurde die Niere eines lebenden verwandten Spenders übertragen. In 5 Fällen erfolgte eine Zweittransplantation, ein Patient erhielt insgesamt drei Transplantate.

Entnahme, Konservierung und Implantation der Nieren erfolgten in einer weitgehend standardisierten Technik, wie sie von PICHLMAIER et al. (32, 76) beschrieben wurde.

Nach En-bloc-Entnahme der Transplantate erfolgte eine Perfusion mit gekühlter Euro-Collins-Lösung und anschließend sterile Lagerung in schmelzendem Eis ("cold storage"). Abweichend von der heute üblichen operativen Technik der Implantation wurden die Transplantatarterien im vorliegenden Patientenkollektiv End-zu-End mit der peripher ligierten A. iliaca interna anastomosiert.

Zur immunsuppressiven Therapie wurden ausschließlich Prednisolon bzw. Methyl-Prednisolon und Azathioprin bzw. Cyclophosphamid verwandt. Die initiale Azathioprin- bzw. Cyclophosphamid-Dosis betrug 2,0 - 2,5 mg/kg/die und wurde am 7. postoperativen Tag um durchschnittlich 50 mg reduziert. Das Steroid-Therapieschema wurde, wie aus der Tab. D1 hervorgeht, von 1973 - 1979 mehrfach modifiziert, die Patienten-Gruppe Nr. 55 - 108 erhielt deutlich geringere postoperative Steroiddosen als die früher transplantierten Patienten Nr. 1 - 54. (Zur Behandlung von Rejektionskrisen s. Teil III, S. 84).

3. Methodik

Im folgenden sind die Parameter aufgelistet und definiert, die für diesen Teil der Arbeit benötigt werden.

Patienten-Nr. 1-35 (Prednisolon)	Patienten-Nr. 36-54 (Methyl-Prednisolon)	Patienten-Nr. 55-108 (Methyl-Prednisolon)
OP 1000 mg i.v.	OP 1000 mg i.v.	OP 2 x 1000 mg i.v.
1. 1000 mg i.v.	1. 1000 mg i.v.	1. 80 mg p.o.
2. 500 mg i.v.	2. 500 mg i.v. + 80 mg p.o.	2. 60 mg p.o.
3. 500 mg i.v.	3. 500 mg i.v. + 80 mg p.o.	3. 60 mg p.o.
4. 250 mg i.v.	4. 250 mg i.v. + 80 mg p.o.	4. 60 mg p.o.
5. 250 mg i.v.	5. 250 mg i.v. + 80 mg p.o.	5. 60 mg p.o.
6. 1000 mg i.v.	6. 125 mg i.v. + 80 mg p.o.	6. 48 mg p.o.
7. 50 mg p.o.	7. 125 mg i.v. + 80 mg p.o.	7. 48 mg p.o.
8. 1000 mg i.v.	8. 80 mg p.o.	8. 40 mg p.o.
9. 50 mg p.o.	9. 80 mg p.o.	
10. 1000 mg i.v.	10. 80 mg p.o.	
11. 50 mg p.o.	11. 80 mg p.o.	
12. 1000 mg i.v.	12. 60 mg p.o.	
13. 50 mg p.o.	13. 60 mg p.o.	
14. 1000 mg i.v.	14. 60 mg p.o.	
15. 50 mg p.o.	15. 60 mg p.o.	
16. 1000 mg i.v.	16. 60 mg p.o.	
17. 50 mg p.o.	17. 60 mg p.o.	
18. 50 mg p.o.	18. 60 mg p.o.	
19. 50 mg p.o.	19. 60 mg p.o.	
20. 50 mg p.o.	20. 60 mg p.o.	
21. 50 mg p.o.	21. 60 mg p.o.	
22. 80 mg p.o.	22. 80 mg p.o.	
23. 60 mg p.o.	23. 60 mg p.o.	
24. 60 mg p.o.	24. 60 mg p.o.	
25. 50 mg p.o.	25. 60 mg p.o.	
26. 40 mg p.o.	26. 48 mg p.o.	
	27. 40 mg p.o.	
	28. 40 mg p.o.	
	29. 48 mg p.o.	
	30. 48 mg p.o.	
	31. 48 mg p.o.	
	32. 48 mg p.o.	
	33. 48 mg p.o.	
	34. 48 mg p.o.	
	35. 48 mg p.o.	
	36. 48 mg p.o.	
	37. 48 mg p.o.	
	38. 48 mg p.o.	

Tab. D1 : Steroid-Therapieschema der einzelnen Patientengruppen.

(OP = Tag der Transplantation, anschließend Zahl der postoperativen Tage)

In der Tabelle ist das Dosierungsschema für Prednisolon bzw. Methyl-Prednisolon bis zum Erreichen einer oralen Dosis von 40 mg/die dargestellt.

a) Dauer der lebenserhaltenden Funktion (DLF)

Die DLF ist die Zeitdauer, in der der Patient aufgrund seiner Transplantatfunktion dialysefrei leben kann. Sie beginnt mit dem ersten Tag der Funktionsaufnahme, endet mit dem letzten Tag vor erneuter Hämodialyse und wird in Monaten gemessen.

b) HLA-System

Gezählt wurden die Obereinstimmungen auf dem HLA-A und -B-Locus zwischen Spender und Empfänger. Eine Bestimmung des HLA-DR-Antigens erfolgte im Beobachtungszeitraum nur bei den letzten 15 Transplantationen, so daß auf eine weitere Auswertung verzichtet wurde.

Die Angabe nur eines Allels des Locus A oder B galt als homozygot auf diesem Locus aufgrund der Annahme, daß fast alle Allele des HLA-A und -B-Systems bekannt sind. Das Auftreten eines Merkmals homozygot beim Spender, heterozygot beim Empfänger wurde als zwei Obereinstimmungen gewertet, umgekehrt bei heterozygotem Spender und homozygotem Empfänger nur als eine Obereinstimmung.

c) ABO-System, Rh-System

Neben Obereinstimmungen im Blutgruppen-ABO- und Rh-System wurde zusätzlich vermerkt, ob der Spender die Blutgruppe Null hatte.

d) Bluttransfusionen vor Transplantation

Gezählt wurden die präoperativen Bluttransfusionen. Im zweiten Zeitabschnitt (Patient-Nr. 55 - 108) wurden potentielle Empfänger einer regelmäßigen Transfusionstherapie zugeführt, die mittlere Transfusionshäufigkeit betrug 2,9 Blutkonserven (500 ml Vollblut oder 250 ml Erythrozytensediment) pro Patient. Es wurden keine gewaschenen oder gefrorenen Blutpräparationen verwandt.

e) Hepatitis-B-Kontakt

Bei den Transplantatempfängern wurde festgestellt, ob sie Australia-Antigen/-Antikörper positiv oder negativ waren. Der Nachweis von Antikörpern oder Antigenen wurde als Hepatitiskontakt gewertet.

f) Die Dauer der präoperativen Hämodialyse

Die Dauer der Hämodialyse vor Transplantation wurde in Monaten be-

stimmt. Die mittlere Hämodialyse-Dauer betrug 2 Jahre.

g) Intraoperative Komplikationen

Anhand des Operationsberichtes wurde ermittelt, ob bei einem Patienten während der Transplantation chirurgische Komplikationen aufgetreten waren. Hierbei handelte es sich überwiegend um Schwierigkeiten bei der Gefäßanastomosierung und der Ureterimplantation.

h) Lymphopenien

Gezählt wurden die Wochen mit einer relativen Lymphopenie zwischen 10 - 20% und unter 10% der Leukozyten bezogen auf die Gesamtzahl der Wochen, in denen ein Differentialblutbild erstellt wurde.

i) Ischämie-Zeiten

Bestimmt wurden die (totale) warme Ischämie-Zeit (min) und die kalte Ischämie-Zeit (h). Die totale warme Ischämie-Zeit ergibt sich aus der warmen Ischämie-Zeit bei Entnahme der Niere und der Anastomosenzeit bei Implantation. Die kalte Ischämie-Zeit ist der Zeitraum zwischen dem Beginn der Organperfusion mit kalter Euro-Collins-Lösung und dem Beginn der zweiten warmen Ischämie-Zeit. In dieser Zeit wird das Organ bei ca. $+4^{\circ}\text{C}$ konserviert.

4. Statistik

a) Medianwert, 80% - Bereich

Aufgrund der starken Abhängigkeit des Mittelwertes von der Verteilung der Werte, insbesondere von Ausreißern, wurde an seiner Stelle in allen Tabellen und im Text der Medianwert (M) verwendet. Anstatt der Standardabweichung wurde der 80% - Bereich zwischen der 10% - und 90% - Perzentilen angegeben.

Diese Parameter erlauben eine anschaulichere Charakterisierung von Verteilungen, insbesondere dann, wenn stärkere Abweichungen von der Normalverteilung vorliegen.

b) Statistischer Test, Signifikanzen

Für qualitative Parameter wurden statistische Signifikanzen mit Hilfe des klassischen χ^2 - Tests für Vierfelder-Tafeln bestimmt.

Bei quantitativen Parametern wurde ausschließlich der U-Test von Wil-

coxon, Mann und Whitney angewendet.

Dieser für unabhängige Stichproben konstruierte Rangtest ist eines der schärfsten nichtparametrischen Prüfverfahren (82). Da die asymptotische Effizienz des U-Testes im Vergleich zum t-Test 95% beträgt, kann auf diesen parametrischen Test verzichtet werden. Man vermeidet hierdurch Fehler, die durch Anwendung dieses Testes auf nichtstetige Verteilung entstehen.

Geprüft wurde auf einem Wahrscheinlichkeitsniveau von $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$.

c) Kumulative Transplantatüberlebensraten ("life table")

Da es unterschiedliche Methoden zur Bestimmung von Überlebensraten gibt, sei die von uns verwendete Methode im folgenden kurz dargestellt.

Der Berechnung der "life table" wird folgende Überlegung zugrunde gelegt (74): Unterteilt man einen Zeitraum Z in j Zeitabschnitte z_j , so hängt die Wahrscheinlichkeit, das Ende eines beliebigen Zeitabschnittes z_j zu erleben, ab von der Anzahl der Patienten, die in diesen Zeitabschnitt eintreten und der Anzahl, die während dieses Abschnittes sterben. Die Wahrscheinlichkeit zu sterben beträgt: Zahl der Gestorbenen t dividiert durch die Zahl der in diesen Zeitabschnitt eingetretenen Patienten n ("patients at risk"), die (komplementäre) Wahrscheinlichkeit, diesen Zeitraum zu überleben, beträgt folglich: $p_j = 1 - \frac{t}{n}$. Die Wahrscheinlichkeit, alle Zeitabschnitte z_j , d.h. insgesamt den Zeitraum Z zu durchleben, ergibt sich aus der Wahrscheinlichkeit, jeden einzelnen Zeitabschnitt z_j zu durchleben, ist also gemäß den Gesetzen der Wahrscheinlichkeitsrechnung gleich dem Produkt aus allen Einzelwahrscheinlichkeiten p_j :

$$p_{\text{gesamt}} = \prod_{i=1}^n p_i.$$

Dementsprechend erfolgt die Berechnung der Transplantatüberlebensraten in monatlichen Abständen. Hierzu wird die Überlebenswahrscheinlichkeit jeden Monats aus der Anzahl der Patienten "at risk" sowie der Transplantatverluste während dieses Monats errechnet und mit dem Produkt der Wahrscheinlichkeiten der vorherigen Monate multipliziert.

Die Auswertung der Transplantatüberlebensraten erfolgte bis auf wenige Ausnahmen über einen Zeitraum von 4 Jahren. Die minimale postoperative

Beobachtungszeit betrug 2 Jahre (bis zum 31.12.81).

In den Abbildungen wurden nur Punkte dargestellt, zwischen denen es zu einer Abnahme der kumulativen Überlebensrate kam. Der statistische Vergleich und die Signifikanzberechnung wurden mit dem DESU-Comparison-Test (45) durchgeführt.

d) Programmierung

Die gesamte Auswertung erfolgte an einem Großrechner (Conral Data) der Freien Universität Berlin unter Anwendung von SPSS (Statistical Package for Social Science) in der Version 8.0 und der Update-Version 8.3 (39).

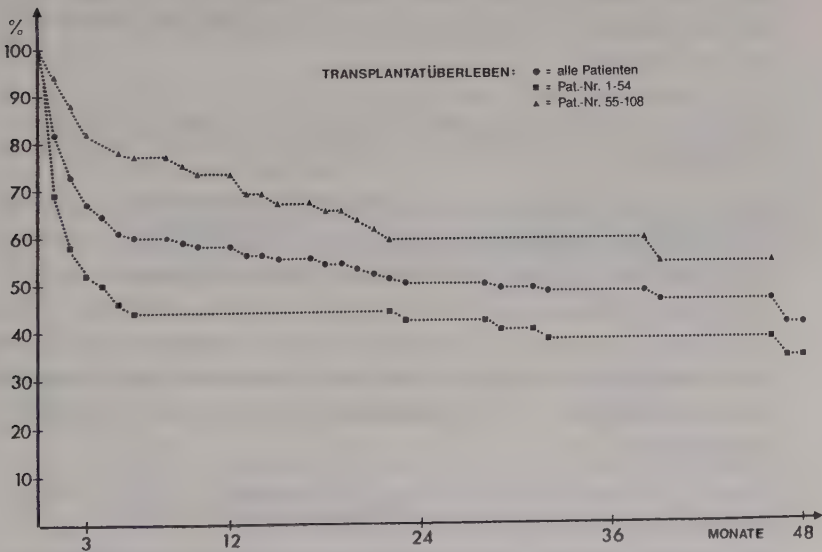


Abb. D1: Transplantatüberlebensrate aller Patienten (●) ($n = 103$), der Patienten Nr. 1-54 (■) ($n = 52$) und der Patienten Nr. 55-108 (▲) ($n = 51$).

Der Unterschied zwischen Patienten des ersten und zweiten Zeitintervalls ist mit $p < 0,005$ signifikant.

A. Gesamttransplantat-Überlebensraten

Die Abb. D1 zeigt die Gesamttransplantat-Überlebensraten von 103 Patienten. Fünf Patienten entzogen sich der weiteren Beobachtung, so daß ihre Transplantatfunktionen nicht erfaßt werden konnten.

Die Transplantatüberlebensrate betrug nach 3 Monaten 67%, nach 1 Jahr 58%, nach 2 Jahren 50%, nach 3 Jahren 48% und nach 4 Jahren 41%.

Vergleicht man die Überlebensrate der Transplantate des ersten Zeitraums (1973 - 1977: Patienten-Nr. 1 - 54) mit denen der in den Jahren 1978 - 1979 transplantierten 54 Patienten (Nr. 55 - 108), so ergibt sich eine deutlich verbesserte Transplantatfunktion für die später transplantierten Patienten ($p < 0,005$) (Abb. D1). Für die Patienten Nr. 1 - 54 betrug die Transplantatüberlebensrate nach 3 Monaten 52%, nach 1 Jahr 44%, nach 2 Jahren 42% und nach 4 Jahren 34%, für die Patienten Nr. 55 - 108 betrugen die entsprechenden Transplantatüberlebensraten 82%, 73%, 59% und 54%.

a) Abhängigkeit der Transplantatüberlebensrate von präoperativen Bluttransfusionen

Die Abhängigkeit der Transplantatfunktion von der Zahl der präoperativen Bluttransfusionen gibt die Abb. D2 an. Die Transplantate ohne präoperative Transfusionen hatten eine mit $p < 0,001$ schlechtere Überlebensrate als Patienten mit 1 - 3 oder mehr als 3 Transfusionen. Zwischen den beiden letzten Gruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate bei 0 Transfusionen betrug 13%, bei 1 - 3 Transfusionen 67% und bei mehr als 3 Transfusionen 63%.

b) Abhängigkeit der Transplantatüberlebensrate vom HLA-System

Eine mögliche Abhängigkeit vom HLA-System wurde überprüft anhand der Zahl der Übereinstimmungen auf dem HLA-A und HLA-B-Locus (Abb. D3). Hierbei ließ sich kein Unterschied in der Transplantatüberlebensrate zwischen der Gruppe der Patienten mit zwei von der mit 3 - 4 Übereinstimmungen feststellen. Ebenso wenig unterschieden sich Patienten mit zwei Übereinstimmungen auf dem A-Locus von denen mit zwei Übereinstimmungen auf dem B-Locus.

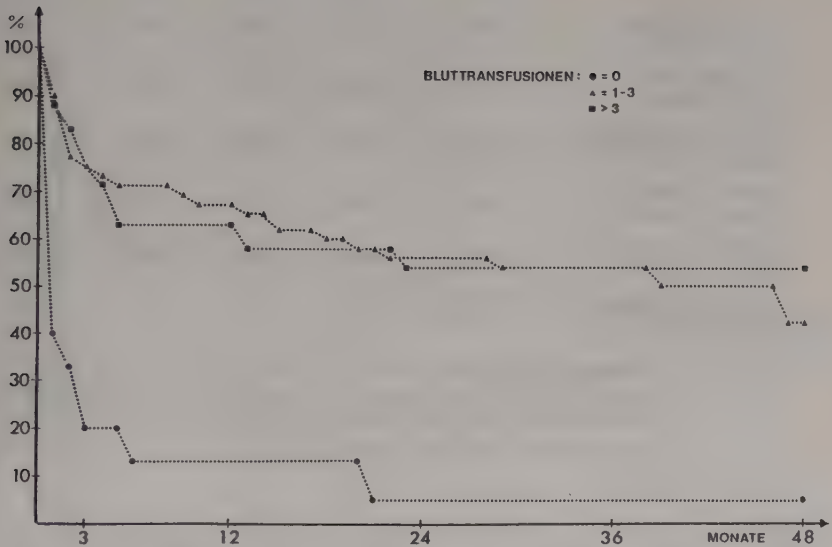


Abb. D2: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit von präoperativen Bluttransfusionen.

Patienten mit 0 Bluttransfusionen (●) (n = 15), mit 1-3 Bluttransfusionen (▲) (n = 48) und mit mehr als 3 Bluttransfusionen (■) (n = 24). Der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Bluttransfusionen ist mit $p < 0,001$ signifikant.

c) Abhängigkeit der Transplantatüberlebensrate von der präoperativen Hämodialyse-Dauer sowie der warmen und kalten Ischämie-Zeit

Die Gruppeneinteilung erfolgte nach dem Medianwert des jeweiligen Parameters (Tab. D2). Tendenziell zeigte sich zwar eine bessere Transplantatüberlebensrate für alle untersuchten Zeitabschnitte bei längerer Dialysebehandlung vor Transplantation sowie bei kürzerer warmer und längerer kalter Ischämie-Zeit des Transplantates, keiner der Unterschiede war jedoch statistisch signifikant.

Das auffallend gute Ergebnis nach kalten Ischämie-Zeiten von mehr als 19 h kann durch das Zusammenfallen von spätem Transplantationszeitpunkt und überdurchschnittlich langen kalten Ischämie-Zeiten im zweiten Zeitabschnitt erklärt werden (s. Teil II).

	1 Mo.	6 Mo.	1 Jahr	2 Jahre	4 Jahre
HD vor Trans. ≤ 2 Jahre	80%	55%	53%	47%	35%
HD vor Trans. > 2 Jahre	83%	65%	63%	53%	48%
Warme Ischämie- Zeit ≤ 34 min	82%	62%	60%	52%	42%
Warme Ischämie- Zeit > 34 min	81%	56%	54%	47%	31%
Kalte Ischämie- Zeit ≤ 19 h	85%	50%	48%	43%	31%
Kalte Ischämie- Zeit > 19 h	85%	72%	59%	59%	48%

Tab. D2: Transplantatüberlebensraten in Abhängigkeit von der Hämodialyse-Dauer (HD) vor Transplantation (n = 103), der warmen Ischämie-Zeit (n = 93) und der kalten Ischämie-Zeit (n = 88).

Keine signifikanten Unterschiede.

		Gruppe I: DLF 1-24 Monate	Gruppe II: DLF 24 Monate
Patientenzahl	(n)	35	49
Empfängeralter	(Jahre)	34 (23 - 45)	37 (26 - 45)
Spenderalter	(Jahre)	23 (12 - 48)	21 (11 - 43)
HD-Dauer vor Transplantation	(Monate)	24 (7 - 60)	23 (6 - 65)
Minimales Serum- Kreatinin**	(mol/l)	103 (60 - 208)	75 (48 - 105)
Maximale Kreatinin- Clearance	(ml/min)	57 (19 - 124)	55 (30 - 123)
Lymphopenie ** < 10%	(1/Woche)	0,5	0,2
Lymphopenie * zwischen 10-20%	(1/Woche)	0,3	0,4
Lymphocyten * > 20%	(1/Woche)	0,2	0,4

Tab. D3: Abhängigkeit der Transplantatüberlebensrate von prä- und postoperativen Parametern (DLF = Dauer der lebenserhaltenden Funktion). (Median und 80%-Bereich)

Signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$.

				DLF 1-24 Monate: Beobachtungs- wert	DLF 24 Monate: Beobachtungs- wert
Patientenzahl				35	49
Spender- geschlecht	M	54	70%	65%	74%
	W	23	30%	35%	26%
ABO-System	kompatibel	66	82%	76%	85%
	O → A/B/AB	12	15%	18%	13%
	A/B → AB	3	3%	6%	2%
Rh-System	kompatibel	49	61%	52%	67%
	inkompatibel	32	39%	49%	33%
Hepatitis- kontakt *	ohne	40	63%	46%	73%
	mit	24	37%	54%	27%
Zytotoxische	ohne	48	72%	74%	70%
Antikörper	mit	19	28%	26%	30%
Intraoperative Komplikationen	ohne	68	81%	91%	74%
	mit	16	19%	9%	26%
Serum-Kreatinin 110 µmol/l**	ja	62	75%	57%	88%
	nein	21	25%	43%	12%

Tab. D4: Abhängigkeit der Transplantatüberlebensrate von prä- und post-operativen Parametern.

(DLF = Dauer der lebenserhaltenden Funktion, M = männlich, W = weiblich, O → A/B/AB = Spenderblutgruppe O, Empfängerblutgruppe A, B oder AB, A/B → AB = Spenderblutgruppe A oder B, Empfängerblutgruppe AB)

Signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$

** $p < 0,005$.

Kein Unterschied ließ sich zwischen beiden Gruppen bezüglich des Empfänger- und Spenderalters sowie der besten nach der Transplantation erreichten Kreatinin-Clearance feststellen (Tab. D3). Mit $p < 0,001$ erreichten Patienten der Gruppe II jedoch signifikant niedrigere Kreatinin-Serum-Konzentrationen (75 µmol/l) als in Gruppe I (103 µmol/l).

Unterschiede ergaben sich auch in der Häufigkeit lymphopenischer Episoden. Während in der Patientengruppe mit einer Transplantatfunktion von weniger als 2 Jahren durchschnittlich alle 2 Wochen eine Lymphopenie von unter 10% auftrat, betrug die entsprechende Häufigkeit in der zweiten Gruppe weniger als einmal pro Monat ($p < 0,001$). Umgekehrt waren Lymphopenien zwischen 10 und 20% und ein Lymphozytenanteil von mehr als 20% in der Gruppe II häufiger anzutreffen ($p < 0,05$).

Tab. D4 zeigt die Verteilung qualitativer Parameter auf die beiden Gruppen. Keine signifikante Abweichung vom Erwartungswert ergaben Spendergeschlecht, ABO-System, Rh-System und das Vorhandensein von zytotoxischen Antikörpern vor Transplantation. Tendenziell ungünstiger war das Ergebnis bei Patienten mit der Blutgruppe A, B oder AB, die ein Transplantat der Blutgruppe Null erhielten.

Australia-Antigen- oder -Antikörperpositive Patienten (=Hepatitis-kontakt) waren häufiger in der Gruppe mit der kürzeren Funktionsdauer zu finden, fehlender Kontakt wirkte sich positiv auf die Transplantat-überlebensrate aus ($p < 0,05$). Eine gemeinsame Betrachtung von HB_s - und anti- HB_s -positiven Patienten war möglich, da sowohl für die 15 anti- HB_s -positiven Patienten wie auch für die 9 HB_s -positiven Patienten der Beobachtungswert von 21% bzw. 9% bei einer Transplantatfunktion von mehr als 2 Jahren deutlich unter dem Erwartungswert von 27% bzw. 18% lag.

Der Vergleich von chirurgischen Komplikationen während der Transplantation ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe I und Gruppe II.

Betrachtet man hingegen Patienten mit einer Transplantatfunktion von weniger als einem Monat ($n = 19$), so wiesen nahezu 50% der Patienten eine chirurgische Komplikation schon während der Transplantation auf. Dieses Verhältnis ist mit $p < 0,001$ signifikant verschieden von der Häufigkeit derartiger Komplikationen bei Patienten mit einer Transplantatfunktion von mehr als einem Monat (Gruppe I und II).

Ermittelt man die Zahl der Patienten in beiden Gruppen, die niemals eine Kreatinin-Serum-Konzentration von weniger als $110 \mu\text{mol/l}$ erreichten, so sind dies in der Gruppe II nur 6 von 48 Patienten (13%), während der Anteil auf 20 von 35 Patienten (57%) in der Gruppe I ansteigt. Der Unterschied ist mit $p < 0,005$ signifikant.

C. Abhängigkeit der Erythropoese nach Nierentransplantation von prä- und postoperativen Parametern

Die endokrinologische Funktion des Transplantates wurde anhand des nach Transplantation erreichten Hb-Wertes im Blut abgeschätzt. Um zu überprüfen, inwieweit prä- und postoperative Parameter einen Einfluß

auf die Entwicklung des Hb-Wertes haben, wurden die Patienten eingeteilt in solche, die nie einen Wert von 12 g/100 ml erreichten, und den Patienten gegenübergestellt, die diesen Wert überschritten (Tab. D4).

Präoperative Parameter, wie die Hämodialyse-Dauer, warme und kalte Ischämie-Zeiten, hatten keinen statistisch gesicherten Einfluß. Gleiches galt für die Retikulozytenzahlen unmittelbar nach Transplantation und der maximal in der postoperativen Erholungsphase erzielten Retikulozytenzahl.

Nur der minimal erreichte Kreatinin-Serum-Wert lag mit 80 $\mu\text{mol/l}$ bei Patienten mit hohen Hb-Werten signifikant ($p < 0.0001$) niedriger als bei Patienten mit maximalen Hb-Werten unter 12 g/100 ml, bei denen die minimale Kreatinin-Serum-Konzentration 135 $\mu\text{mol/l}$ betrug. Ein gleichgerichteter Unterschied ergab sich zwischen beiden Patientengruppen für die maximal erreichte Kreatinin-Clearance, der Unterschied war aber nicht signifikant.

		Hb-Wert > 12 g/dl nie erreicht	Hb-Wert > 12 g/dl erreicht
Patientenzahl		37	62
HD-Dauer vor Transplantation	(Monate)	20 (7 - 45)	24 (6 - 73)
Maximale Kreatinin-Clearance	(ml/min)	44 (18 - 124)	60 (32 - 120)
Minimales Serum-Kreatinin*	($\mu\text{mol/l}$)	135 (61 - 240)	80 (48 - 110)
Warme Ischämie-Zeit	(min)	35 (23 - 56)	33 (21 - 45)
Kalte Ischämie-Zeit	(h)	18 (6 - 26)	21 (10 - 28)
Retikulozytenzahl nach Transplantation	(%)	21 (7 - 40)	16 (8 - 40)
Retikulozytenzahl, Maximum	(%)	51 (20 - 74)	55 (24 - 105)

Tab. D5: Abhängigkeit des Hämoglobin-Wertes von prä- und postoperativen Parametern. (Median und 80%-Bereich)

(* = signifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$)

6. Diskussion

Eine Zunahme der Transplantat- und Patientenüberlebensrate nach Nierentransplantation ist in letzter Zeit von vielen Transplantationszentren beobachtet worden. Da sich im Laufe der Zeit eine Reihe von Änderungen im Management der Nierentransplantation ergeben haben, ist eine Analyse von Einzelfaktoren und deren Wirkung auf die Prognose insbesondere bei retrospektiven Studien problematisch.

Vier Faktoren werden vorrangig für die verbesserten Ergebnisse verantwortlich gemacht:

1. die präoperative Gabe von Bluttransfusionen,
2. die Reduzierung der immunsuppressiven Therapie mit positivem Effekt vor allem auf die Patientenüberlebensrate,
3. eine Verbesserung chirurgischer Techniken und der postoperativen internistischen Betreuung und
4. die Verbesserung der Effizienz des HLA-Systems durch Einführung des HLA-DR-Matching.

Wie ist nun der Stellenwert der einzelnen Faktoren im vorliegenden Patientenkollektiv zu beurteilen?

Die in Abb. D2 dargestellten Daten legen einen überwältigenden Effekt der vor Transplantation gegebenen Bluttransfusionen auf die Transplantatüberlebensrate nahe. Damit befindet sich dieses Ergebnis in Übereinstimmung mit zahlreichen, z.T. prospektiven Studien (22, 67, 71, 96), die den positiven Effekt von Bluttransfusionen auf die Transplantationsergebnisse nachgewiesen haben.

Zur Erklärung existieren im wesentlichen zwei Ansätze:

1. Durch die Applikation von Bluttransfusionen kommt es zu einer Selektion von immunologischen "Non-Respondern", indem man den Umfang der Antikörperbildung durch ein Monitoring der zytotoxischen Antikörper abschätzt. Patienten mit hohen Titern werden anschließend teils willentlich, teils durch positive Kreuzproben von der Transplantation ausgenommen.
2. Es kommt zu einer direkten immunologischen Beeinflussung des Empfängers. So hält von der LINDEN et al. (62) eine Blockierung von Makrophagen durch die transfundierten Erythrozyten für möglich, SMITH et al. (94) eine nach vorübergehender Abnahme gesteigerte T-Zell-Suppressor-Aktivität. MARQUET et al. (62) vermuten, daß zunächst blockierende Antikörper und

Antikörper-Komplexe gebildet werden, die insbesondere zum Zeitpunkt der Transplantation bedeutsam sind, während es im weiteren Verlauf zu einer Suppression der zellulären Immunität kommt. Ergebnisse von LENHARD et al. (27) machen eine Suppression der zellulären Immunität durch unspezifische Suppressor-Zellen wahrscheinlich.

Da zytotoxische Antikörper-Titer im vorliegenden Patientenkollektiv insgesamt selten waren, höhere Titer ($> 50\%$) nur in Ausnahmefällen erreicht wurden und diese nie zum Ausschluß von einer Transplantation geführt haben (Patienten, die wegen wiederholt positiver Kreuzproben nicht transplantiert werden konnten, wurden im Berliner Transplantationszentrum nicht beobachtet.), ist ein Einfluß durch Selektion unwahrscheinlich. Dies würde der Hypothese den Vorzug geben, die von einer "immunsuppressiven" Wirkung der präoperativen Bluttransfusionen ausgeht.

Unklarheiten bestehen weiterhin über die optimale Frequenz von präoperativen Bluttransfusionen. Während OPELZ et al. (66) in einer umfangreichen Studie einen schrittweisen Anstieg der Transplantatüberlebensraten mit zunehmenden Transfusionszahlen beobachten, wobei ein maximaler Effekt erst bei mehr als 20 Bluttransfusionen auftritt, finden holländische und englische Gruppen (23, 71), daß sich der Effekt einer einzelnen Bluttransfusion durch weitere Transfusionen nicht mehr steigern läßt. Auch in der vorliegenden Arbeit sind keine Unterschiede zwischen der Gabe von 1-3 und mehr als 3 Bluttransfusionen erkennbar.

Für die unterschiedlichen Beobachtungen werden mehrere Gründe verantwortlich gemacht. Bei einer Gruppenbildung von 0, 1-3 und mehr als 3 Bluttransfusionen bleiben alle polytransfundierten Patienten unberücksichtigt. Da im vorliegenden Kollektiv nur 5 Patienten mehr als 10 und nur 2 Patienten mehr als 20 Bluttransfusionen erhielten, war eine weitergehende Aufschlüsselung nicht sinnvoll.

Diskutiert wird auch, daß die Effektivität von Bluttransfusionen vom jeweiligen Transplantationszentrum und seinen durchschnittlichen Überlebensraten abhängt. Zentren mit überdurchschnittlichen Ergebnissen scheinen mit einer geringeren Anzahl von Bluttransfusionen auszukommen (61). Möglicherweise führen Verbesserungen auf anderen Gebieten der Transplantatversorgung zu einer Einsparung von Bluttransfusionen bzw. zu einer Abnahme des transfusionsbedingten Effektes.

Auffällig ist, daß Patienten ohne präoperative Bluttransfusionen am häu-

figsten ihr Transplantat bereits in den ersten 3 Monaten verlieren (Abfall der Transplantatüberlebensrate von 100% auf 20% nach 3 Monaten). Wie im dritten Teil der Arbeit gezeigt wird, sind chirurgische Komplikationen, Infektionen etc., nicht aber immunologische Probleme die hauptsächlichen Ursachen für ein Transplantatversagen in diesem Zeitraum. Zu berücksichtigen ist ferner, daß Patienten ohne präoperative Bluttransfusionen ausschließlich zu einem frühen Zeitpunkt transplantiert wurden. Die Patienten des zweiten Zeitintervalls hingegen nahmen nicht nur an der in- zwischen eingeführten Bluttransfusionstherapie teil, ihnen kamen auch Fortschritte der chirurgischen und internistischen Versorgung zugute. Somit liegt der erheblich besseren Transplantatüberlebensrate transfundierter Patienten eine Kombination mehrerer Effekte zugrunde. Der transfusionsbedingte Anteil kann durch das vorliegende Material nicht sicher abgegrenzt werden, sein Anteil dürfte geringer sein, als es die Abb. D2 erscheinen läßt.

Das völlige Fehlen eines HLA-A,B-Einflusses auf die Transplantatüberlebensrate ist erstaunlich, da dieser Einfluß in europäischen Transplantationszentren häufig beobachtet wurde (19, 60, 72, 80, 95). Eine Ursache mag die im Untersuchungszeitraum noch fehlende klinische Anwendung des HLA-DR-Matching sein. Diese Methode wurde erst bei den letzten 15 Patienten eingeführt, so daß auf eine statistische Auswertung verzichtet wurde. Es ist jedoch bekannt, daß fehlende Übereinstimmung auf dem DR-Locus auch bei maximaler Übereinstimmung im A- und B-Locus ("full house") zu einer überdurchschnittlich schlechten Transplantatüberlebensrate führt (81). Berücksichtigt werden muß weiterhin, daß der Anteil ausländischer Patienten im vorliegenden Kollektiv sehr hoch ist. Hier ist zu erwarten, daß aufgrund größerer Heterogenität zwischen den zumeist westeuropäischen Spendern und den z.T. ost- bzw. südeuropäischen Empfängern der Effekt des HLA-A- bzw. B-Systems ähnlich gering ist wie in vielen nordamerikanischen Studien (7, 102), die hierfür einen größeren Polymorphismus auf nicht untersuchten Gen-Loci verantwortlich machen.

Vor allem die Transplantatüberlebensraten der Patienten Nr. 55 - 108 lassen eine relativ kontinuierliche Abnahme bis zum zweiten Jahr nach Transplantation erkennen. Erst danach kommt es zu einer relativ stabilen Phase, in der nur noch wenige Patienten ihr Transplantat verlieren. Um zu

untersuchen, was diese Patienten voneinander unterscheidet, wurden Patienten mit einer Transplantatüberlebensrate von mehr als 2 Jahren denen mit einer Funktion von 1 - 24 Monaten gegenübergestellt. Hierbei ergaben sich für die minimale Kreatinin-Serum-Konzentration, die Lymphopenie-Häufigkeit und die Hepatitis-B-Exposition signifikante Unterschiede.

Die Kreatinin-Serum-Konzentration ist abhängig von der Zahl der funktionierenden Nephrone, d.h. von dem Grad der ischämischen und immunologischen Schädigung des Transplantates bis zu diesem Zeitpunkt. Es markiert gleichzeitig den Spielraum, über den die Niere in Hinblick auf weitere Schädigungen verfügt. Niedrige Kreatinin-Serum-Konzentrationen korrelieren nicht nur mit einer verlängerten Transplantatüberlebensrate, sondern auch mit signifikant höheren Hb-Werten. Da die Produktion des erythropoetischen Faktors ebenfalls von der Masse des erhaltenen Nierengewebes abhängig zu sein scheint (103), ergibt sich unter diesen Bedingungen eine Korrelation zwischen exkretorischer und endokrinologischer Funktion (vgl. Teil II).

Dem Erreichen einer Kreatinin-Serum-Konzentration unter $110 \mu\text{mol/l}$ scheint eine gewisse prognostische Bedeutung zuzukommen, da dieser Wert von etwa 88% der Patienten mit einer Transplantatfunktion von mehr als 2 Jahren erreicht wurde, während der Anteil auf 57% in der schlechteren Gruppe absank. 80% der Patienten erreichten diesen Wert innerhalb von 2 Monaten nach Transplantation, so daß erste Aussagen über die zu erwartende Funktion bereits zu diesem Zeitpunkt gemacht werden können. Nur bei 2 Patienten wurde das Auftreten einer Kreatinin-Serum-Konzentration unter $110 \mu\text{mol/l}$ erstmalig 3 Jahre nach Transplantation beobachtet. 57% der Patienten mit einer Funktionsdauer unter 24 Monaten wiesen jedoch ebenfalls vorübergehend eine Kreatinin-Serum-Konzentration von $110 \mu\text{mol/l}$ auf. Prognostisch hat es daher eine größere Bedeutung, wenn dieser Wert nicht unterschritten wird. Die Wahrscheinlichkeit, eine Funktionsdauer von mehr als 2 Jahren zu erreichen, betrug in diesem Fall nur 12%, wobei die Wahrscheinlichkeit, diesen Wert nach dem 2. Monat zu unterschreiten, nur noch 20% betrug.

Lymphopenien unter 10% fanden sich signifikant häufiger bei Patienten mit einer Transplantatüberlebensrate unter 24 Monaten, während ein höherer Lymphozytenanteil unabhängig von der Gesamtleukozytenzahl einen positiven Effekt zu haben schien.

Sowohl Azathioprin wie auch Prednisolon führen zu einer Verminderung der Lymphozytenzahlen im peripheren Blut. Während Steroide zwar die Gesamtleukozytenzahlen erhöhen, bewirken sie eine Umverteilung und Herabsetzung der Lebensdauer von Lymphozyten (83). Azathioprin entfaltet seine Wirkung durch Hemmung der Zellproliferation und Antikörperbildung, so daß Leukopenien vorzugsweise auf eine relative Azathioprin-Überdosierung zurückgeführt werden (22, 33, 59).

Reduktion der Lymphozytenzahlen und effektive Immunsuppression korrelieren jedoch nur unzureichend. Zwei Gründe scheinen hierfür verantwortlich zu sein: 1. Die Proliferationshemmung führt auch zu einer Reduktion der für die immunologische Anpassung wesentlichen Lymphozyten-Subpopulationen (z.B. T-Suppressor-Zellen), 2. bei starker Immunsuppression und Auftreten von Leukopenien kommt es zu einer Zunahme von ernsten Nebenwirkungen (z.B. bakterielle und virale Infektionen mit tödlichem Ausgang), die sich limitierend auf das Patienten- und Transplantatüberleben auswirken (2, 57), 3. Virusinfektionen können unabhängig von der medikamentösen Immunsuppression die Lymphozytenzahl beeinflussen.

Es ist daher wenig wahrscheinlich, daß der im untersuchten Material beobachteten Beziehung zwischen häufigen Lymphopenien und schlechteren Transplantatüberlebensraten eine ursächliche Beziehung zukommt. Vielmehr können lymphopenische Episoden als Marker ungünstiger Einflüsse (Virusinfektionen, Überdosierung der Immunsuppressiva) auf das Patienten- und Transplantatüberleben angesehen werden. Es ist offenbar nicht erforderlich, eine maximale Reduktion der Gesamtlmphozytenzahl zu erreichen, um eine bessere Transplantatüberlebensrate zu erzielen.

Da die Halbwertszeit für Azathioprin individuell sehr unterschiedlich ist (59), scheint eine Dosierung sinnvoll, die sich nicht nur nach dem Körpergewicht und der renalen Clearance richtet, sondern auch hämatologische Parameter berücksichtigt. Auch bei nicht-leukopenischen Zuständen sollten relative Lymphopenien unter 10% vermieden werden.

Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Hämodialyse ist die Hepatitis-B-Infektion eine häufige Komplikation. Werden diese Patienten transplantiert, so kann dieser Virus-Infekt in mehrfacher Weise bedeutsam werden. Immunologisch kann die Tatsache, daß eine Infektion stattgefunden hat, u.U. mit fehlender Serokonversion, ein Defizit der körpereigenen Abwehr bedeuten, das sich günstig auf eine nachfolgende

Transplantation auswirkt.

So wird in Studien mit kurzer postoperativer Beobachtungsdauer häufig ein positiver Effekt (106) oder kein erhöhtes Risiko für HB_s-positive Transplantat-Empfänger gefunden (90).

Gleichzeitig ist jedoch in Erwägung zu ziehen, daß bei Übergang der Virushepatitis in ein chronisches Stadium sich diese Lebererkrankung limitierend auf Transplantat- und Patientenüberlebensrate auswirken kann.

In der vorliegenden Arbeit wiesen Patienten mit langer Transplantat-Überlebensrate signifikant seltener vorausgegangene Hepatitis-B-Infektionen auf. Besonders HB_s-Antigenämie hatte einen negativen Effekt auf die Transplantatüberlebensrate. Da jedoch auch anti-HB_s-positive Patienten tendenziell schlechtere Transplantatüberlebensraten aufwiesen, wurde auf eine getrennte Auswertung beider Untergruppen verzichtet.

Dieses Ergebnis stimmt mit Studien überein, die in Langzeitbeobachtungen einen negativen Effekt durch HB_s-Antigenämie gefunden haben (77).

Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß im vorliegenden Kollektiv kein Patient an den Komplikationen einer virusbedingten Leberinsuffizienz verstarb. Für die reduzierte Transplantatüberlebensrate von Patienten mit Hepatitis-B-Infektionen müssen daher andere Gründe verantwortlich gemacht werden. Keinesfalls ergab sich jedoch der Eindruck, als habe diese Infektion einen positiven Effekt auf den unmittelbar postoperativen Verlauf.

Teil II: Das primäre Transplantatversagen nach Nierentransplantation

1. Einleitung

Die Nierentransplantation kann in der frühen postoperativen Phase durch ein primäres Transplantatversagen kompliziert sein. Dieser Zustand ist dadurch gekennzeichnet, daß trotz regelrechter Implantation der Niere eine ausreichende Elimination harnpflichtiger Substanzen nicht zustande kommt und im Extremfall die Urinproduktion des Transplantats völlig sistiert.

Die Gefährdung für den Patienten besteht 1. in der Notwendigkeit, die Hämodialyse-Behandlung fortzusetzen, 2. in der erschwerten Unterscheidung zwischen Rejektionen und anderen Zuständen, die mit Fieber und/oder Oligurie einhergehen, und 3. in der oft erforderlichen invasiven Diagnostik zur Differenzierung zwischen reversiblen und irreversiblen Funktionsverlust (104).

Die Ursachen des primären Transplantatversagens (28) haben im Hinblick auf die Prognose des Transplantats eine sehr unterschiedliche Bedeutung. Während hyperakute Rejektionen und postoperative Thrombosen der Nierenarterie oder -vene meist zu einem irreversiblen Transplantatverlust führen, kann nach einer tubulären Nekrose in einem hohen Prozentsatz mit einer späteren Funktionsaufnahme gerechnet werden.

Unter akuter tubulärer Nekrose nach Nierentransplantation werden in Analogie zum akuten Nierenversagen aus nicht transplantationsbedingten Ursachen Zustände mit einem überwiegend reversiblen Funktionsverlust verstanden, die mit charakteristischen histologischen Veränderungen insbesondere der Tubulus-Zellen einhergehen. In beiden Fällen wird eine ischämische Schädigung als entscheidender pathogenetischer Faktor verantwortlich gemacht.

Dennoch gehorchen die reversiblen Funktionsverluste nach Nierentransplantation häufig nicht den zu erwartenden Gesetzmäßigkeiten. Während entsprechend pathophysiologischen Vorstellungen und experimentellen Erkenntnissen (31, 58, 105) das Auftreten dieser Komplikation insbesondere von Parametern der Konservierungsphase abhängen sollte, ist eine derartige Abhängigkeit des reversiblen Transplantatversagens von den Ischämie-Zeiten, d.h. warmer und kalter Ischämie-Zeit zwischen Organent-

nahme und Transplantation, oft nicht nachweisbar (35, 93, 104).

Unklar ist auch, wovon die Länge der postoperativen Erholungsphase abhängt. Während für das nicht transplantationsbedingte Nierenversagen eine Korrelation zur vorausgegangenen Schädigung erwartet werden kann, müssen nach Transplantation zusätzlich immunologische Faktoren berücksichtigt werden, da diese die Nierenfunktion beeinträchtigen und so die Erholungsphase wesentlich verlängern können.

Gegenstand kontroverser Diskussionen ist außerdem die endgültige Prognose nach primärem Transplantatversagen, d.h. die Funktionsdauer und -qualität derartig vorgeschädigter Organe. Während qualitative Funktionseinschränkungen mit subtilen Untersuchungsmethoden auch noch nach größeren Erholungszeiten nachweisbar sind (20, 35), scheint das Transplantatüberleben nach den Ergebnissen einiger Arbeitsgruppen insgesamt nicht wesentlich beeinflusst zu werden (10, 43). Andere Autoren (63, 89, 104) berichten jedoch über nachteilige Effekte auf Transplantat- und Patientenüberlebensrate und empfehlen, Spender-Nieren, die eine derartige Komplikation erwarten lassen, von der Transplantation auszuschließen (5).

Dieser Teil der Arbeit beschäftigt sich daher mit folgenden Fragestellungen:

1. Welche Parameter beeinflussen die Dauer der postoperativen Hämodialyse und den Ablauf der späteren Funktionsaufnahme des Transplantates?
2. Inwieweit läßt sich der Zeitpunkt der Funktionsaufnahme voraussagen?
3. Welchen Einfluß hat das reversible Transplantatversagen auf die Prognose des Transplantats?

2. Material und Methoden

Das Patientenkollektiv wurde bereits im ersten Teil beschrieben.

Zur Beantwortung der Fragestellungen dieses Teils wurde die Datenerhebung um folgende Parameter erweitert:

- a) Definition der primären und sekundären Funktionsaufnahme, Definition der Hämodialyse-Dauer nach Transplantation (HDNT)

Eine primäre Transplantatfunktion wurde bei 45 Patienten (41%) postuliert, die nach der Transplantation nicht mehr oder nur am 1. postoperativen Tag hämodialysiert werden mußten. Diese Definition scheint ge-

rechtfertigt, da auch die 7 Patienten mit nur einer Hämodialyse ein postoperatives Urinvolumen von mehr als 1200 ml/d aufwiesen und es im Anschluß an die Hämodialyse zu einem raschen Serum-Kreatinin-Abfall kam.

Bei 63 Patienten (58%) mußte die Hämodialyse-Behandlung über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden. In 57 Fällen kam es nach durchschnittlich 14 Tagen (80%-Bereich: 6 - 35 Tage, Minimum-Maximum: 2 - 120 Tage) zu einer sekundären Funktionsaufnahme, so daß bei diesen Patienten eine akute tubuläre Nekrose als wahrscheinliche Ursache für das primäre Transplantatversagen angesehen werden muß.

Bei 6 Patienten (6%) kam es zu keiner Funktionsaufnahme. In drei Fällen war es unmittelbar postoperativ zu einer Nierenarterienthrombose gekommen, ein Patient starb bereits am 4. postoperativen Tag an einer Sepsis. Da kein Zusammenhang mit einer akuten tubulären Nekrose bestand, wurden diese Patienten aus der Gruppe der Patienten mit postoperativer Hämodialyse und sekundärer Funktionsaufnahme ausgeschlossen.

Zwei Patienten verloren ihr Transplantat nach längerer Hämodialyse-Dauer im Zusammenhang mit einer akuten Rejektion, ohne daß es vorher zu einer Funktionsaufnahme gekommen war. Da eine akute tubuläre Nekrose als Ursache für das unmittelbar postoperative Transplantatversagen wahrscheinlich war, wurden diese Patienten entsprechend ihrer Hämodialyse-Dauer bis zum Transplantatverlust in die Gruppe der Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme einbezogen, so daß diese Gruppe aus insgesamt 59 Patienten besteht. Damit werden in diesem Teil der Untersuchung die Daten von insgesamt 104 Patienten ausgewertet.

Die Hämodialyse-Dauer nach Transplantation (HDNT) wurde in Tagen vom ersten postoperativen Tag bis zur letzten Hämodialyse (HD-Ende) bestimmt.

b) Rejektionen während der postoperativen Hämodialyse-Dauer

Bestimmt wurde die Zahl der Rejektionen, die bei Patienten mit sekundärer Funktion während der postoperativen Hämodialyse-Dauer auftraten. Zusätzlich wurde der Zeitpunkt der ersten Rejektion aller Patienten vermerkt.

c) Postoperative chirurgische Komplikationen

Berücksichtigt wurden chirurgische Komplikationen, die während der postoperativen Hämodialyse-Dauer im Transplantat-Bereich auftraten (Wundrevisionen aufgrund von Infektionen, Komplikationen an den Anastomosen von Gefäßen oder Ureter und Blutungen), und Ereignisse, die zusätzliche chirurgische Interventionen (z.B. aufgrund gastrointestinaler Blutungen) notwendig machten.

d) Infektionen während der postoperativen Hämodialyse-Dauer

Festgestellt wurden Zahl und Art der Infektionen, letzteres anhand von vier Untergruppen: 1. Harnwegsinfekte, 2. bakterielle Infektionen mit positiver Blutkultur, 3. virale Infektionen mit deutlichen Titerveränderungen und 4. lokale Infektionen mit kulturellem Nachweis der Erreger. Als hinreichendes Kriterium für einen Harnwegsinfekt wurde das Vorliegen einer Bakteriurie mit kulturellem Nachweis und die Durchführung einer antibiotischen Behandlung gewertet.

e) Szintigramme

Nach Injektion von Technetium-99m-Gluco-Heptonat wurden Nieren-Sequenz-Szintigramme mit Hilfe einer Gamma-Kamera und EDV-Bildauswertereinheit über einen Untersuchungszeitraum von 20 min erstellt. Das erste Szintigramm erfolgte fast ausnahmslos in den ersten 24 h nach Transplantation. Weitere Szintigramme folgten in Abhängigkeit von der Nierenfunktion in etwa wöchentlichen Abständen bis zur endgültigen Funktionsaufnahme. Anhand der Begutachtung durch die nuklearmedizinische Abteilung des Klinikums Steglitz wurde dem jeweiligen Zeitpunkt des Szintigramms die Qualität der Perfusion, abgestuft von I - III (I = schlechte, II = mittelmäßige und III = gute Durchblutung) zugeordnet.

f) Retikulozyten

Die Retikulozyten wurden in % der Erythrozytenzahl postoperativ und anschließend in mindestens wöchentlichen Abständen bestimmt. Die Auswertung erfolgte anhand folgender Parameter: postoperativer Wert, Zeitpunkt, an dem 15 % überschritten wurden, Wert bei Hämodialyse-Ende, Maximalwert und Zeitpunkt des Maximalwertes.

g) Hämoglobin-Wert

Folgende Parameter wurden bestimmt: Hb-Wert nach Transplantation, Zeitpunkt bei Überschreiten von 8 g/100 ml.

Der postoperative Wert wurde aus mehreren Hb-Werten der ersten Woche gemittelt, bei häufigen Bluttransfusionen wurde auf die Bestimmung dieses Wertes verzichtet.

h) Urinvolumen

Bestimmt wurde die tägliche Gesamtausscheidung (Transplantatausscheidung + Restausscheidung der Patientenniere).

Die Auswertung erfolgte anhand folgender Parameter: Urinvolumen am ersten postoperativen Tag und am letzten Hämodialyse-Tag, Dauer der Polyurie (Urinvolumen > 2500 ml) nach Funktionsaufnahme und zeitlicher Abstand zwischen Zunahme der Urinproduktion und Hämodialyse-Ende. Ausserdem wurde ein zwischenzeitliches Ansteigen des Urinvolumens mit rejektionsbedingtem Rückgang vermerkt.

i) Kreatinin im Urin

Um den Zeitpunkt zu bestimmen, an dem das Transplantat in der Lage war, täglich eine ausreichende Kreatinin-Menge zu eliminieren, wurden die Abstände vom Hämodialyse-Ende in Tagen bestimmt, an dem eine Kreatinin-Menge von mehr als 6 bzw. 15 mmol/d ausgeschieden wurde. Die Werte entsprechen der unteren und oberen Grenze eines Normalkollektivs (9).

j) Elektrolyte im Urin

Bei Funktionsaufnahme wurden die Ausscheidungsmenge und Urinkonzentration von Natrium und Kalium bestimmt. Da sich sowohl für Natrium wie auch für Kalium nach Funktionsbeginn eine tägliche Zunahme der Ausscheidungsmenge zeigte, wurden die Zeitpunkte bestimmt, an denen die ausgeschiedene Kaliummenge 26 mmol/d und die Natriummenge 130 mmol/d überschritt. Beide Werte stellen die 10%-Perzentile eines Normalkollektivs dar (9).

k) Osmolarität des Urins

Bestimmt wurde die Urinosmolarität in mosmol/l bei Funktionsaufnahme.

1) Kreatinin im Serum

Die Serum-Kreatinin-Konzentration wurde während stationärer Aufenthalte täglich, in der ambulanten Nachbehandlung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion im ersten halben Jahr nach Transplantation 1-3 mal wöchentlich bestimmt.

Zur Auswertung wurde die Serum-Kreatinin-Konzentration in fünf Gruppen eingeteilt (I: 600-450 $\mu\text{mol/l}$, II: 450-300 $\mu\text{mol/l}$, III: 300-200 $\mu\text{mol/l}$, IV: 200-110 $\mu\text{mol/l}$ und V: unter 110 $\mu\text{mol/l}$) und anschließend der Zeitpunkt bestimmt, an dem die Serum-Kreatinin-Konzentration die entsprechenden Gruppen erreichte. Bezugspunkt war für Patienten mit primärer Funktion der 1. postoperative Tag, für Patienten mit sekundärer Funktion das Ende der Hämodialyse-Dauer. Anschließend wurde die minimale Serum-Kreatinin-Konzentration ermittelt, die während der gesamten Funktionsdauer erreicht wurde.

m) Kreatinin-Clearance

Es wurde untersucht, welche maximale Kreatinin-Clearance zu welchem Zeitpunkt in der ersten Phase nach Funktionsaufnahme des Transplantats erreicht wurde.

n) Weitere Parameter

Zur Definition der warmen und kalten Ischämie-Zeit, der intraoperativen Komplikationen, Hepatitis-B-Kontakt, ABO-Kompatibilität und HLA-Übereinstimmungen wird auf die Methodik im Teil I (S.11) verwiesen.

3. Ergebnisse

Zur Ermittlung von Unterschieden zwischen Patienten mit primärer Funktion und sekundärer Funktion wurde folgende Gruppeneinteilung vorgenommen:

Gruppe I = Patienten mit primärer Funktion, Gruppe II = Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme a) nach 2-10 Tagen, b) nach 11-20 Tagen und c) nach mehr als 20 Tagen.

A. Präoperative Parameter

a) Quantitative Parameter

Untersucht wurde, ob ein primäres Transplantatversagen und die Dauer der postoperativen Hämodialyse abhängen vom Empfänger- bzw. Spenderalter, der präoperativen Hämodialyse-Dauer, den Ischämie-Zeiten und der Anzahl präoperativer Bluttransfusionen (Tab. F1). Dem generellen Vergleich zwischen Patienten mit primärer und sekundärer Funktion folgte jeweils die Gegenüberstellung der einzelnen Untergruppen.

- Alter von Organspender und - empfänger, präoperative Hämodialyse-Dauer.

Bezüglich des Empfänger- und Spenderalters ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit primärer Funktion und Patienten mit postoperativer Oligurie feststellen.

Tendenziell stieg allerdings das Spenderalter mit zunehmender Hämodialyse-Dauer von $M = 19$ Jahre bei Patienten mit primärer Funktion auf $M = 27$ Jahre bei Patienten mit einer Funktionsaufnahme nach dem 20. Tag. Ein ähnlicher Trend ließ sich für die präoperative Hämodialyse-Dauer mit einer Zunahme von 20 auf 32 Monate feststellen, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

- Warme und kalte Ischämie-Zeit.

Keinen erkennbaren Einfluß auf die Dauer des Transplantatversagens hatte die warme Ischämie-Zeit. Sowohl die Medianwerte wie auch der 80%-Bereich waren in allen Gruppen (I, II a-c) nahezu identisch.

Die kalten Ischämie-Zeiten zeigten mit zunehmender postoperativer Hämodialyse-Dauer einen Anstieg von $M = 16$ h in Gruppe II a auf $M = 32$ h in Gruppe II c, der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war mit $p < 0,05$ signifikant.

	Gruppe I ohne HDNT	Gruppe II a HDNT 2-10 Tage	Gruppe II b HDNT 11-20 Tage	Gruppe II c HDNT über 20 Tage	Gruppe II mit HDNT	Signifikanz
Patientenzahl	(n)	45	13	27	19	59
Empfänger-Alter	(J)	35 (25 - 46)	39 (22 - 45)	36 (25 - 46)	36 (22 - 47)	37 (25 - 46) n.s.
Spender-Alter	(J)	19 (10 - 44)	24 (16 - 50)	23 (12 - 45)	27 (7 - 47)	24 (10 - 47) Tendenz: I - II
HD-Dauer vor Transplantation	(Mo)	20 (6 - 51)	21 (10 - 37)	23 (5 - 46)	32 (5 - 84)	23 (5 - 78) Tendenz: IIa - IIc
Warme Ischämie- Zeit	(min)	33 (22 - 40)	29 (20 - 37)	35 (25 - 49)	32 (20 - 45)	34 (22 - 48) n.s.
Kalte Ischämie- Zeit	(h)	19 (7 - 25)	16 (7 - 24)	20 (10 - 26)	25 (10 - 29)	20 (9 - 28) I / IIc: p < 0,05
Präoperative Bluttransfusionen	(n)	2,5 (0 - 7)	1,5 (0 - 3)	2,9 (0 - 4)	3,3 (1 - 12)	2,9 (0 - 8) Tendenz: IIa - IIc

Tab. F1: Einfluß präoperativer Parameter auf die Hämodialyse (HD)-Dauer nach Transplantation (HDNT) (n.s. = nicht signifikant)

(Gruppe I: Patienten mit primärer Funktionsaufnahme,
Gruppe II: Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme)
(Median und 80%-Bereich)

Kein Unterschied bestand zwischen Patienten mit primärer Funktion und kurzer Hämodialyse-Dauer (Gruppe IIa). Während der Median in der Gruppe IIa sogar niedriger war, zeigte der 80%-Bereich, daß eine weitgehend gleichartige Verteilung der kalten Ischämie-Zeiten zwischen Patienten mit sofortiger und nur wenig verzögerter Funktionsaufnahme bestand.

Bestätigt wird der Zusammenhang zwischen kalter Ischämie-Zeit und Dauer der postoperativen Erholung durch das Ergebnis des Streudiagramms Abb. F1. Dargestellt wurden 45 Patienten mit einer Hämodialyse-Dauer von 4-30 Tagen mit den zugehörigen kalten Ischämie-Zeiten. Ein Patient mit einer HD-Dauer von 16 Tagen und einer kalten Ischämie-Zeit von 49 h kann in dem Diagramm nicht dargestellt werden, wurde jedoch bei der Berechnung berücksichtigt. In dem Bereich zwischen 4 und 30 Tagen postoperativer Hämodialyse ist eine mit $p < 0,001$ signifikante Korrelation zwischen kalter Ischämie-Zeit und postoperativer Erholungsphase vorhanden, der Korrelationskoeffizient beträgt $R = 0,5$.

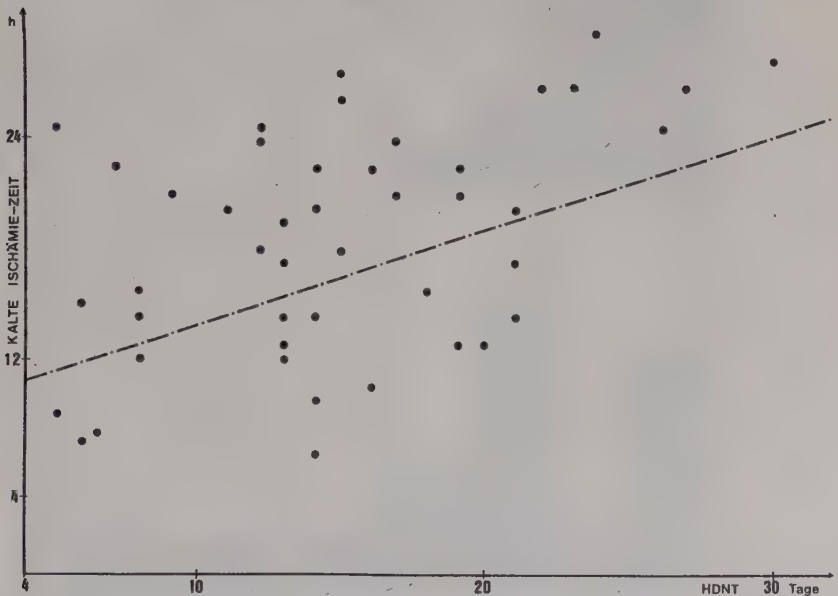


Abb. F1: Darstellung der Hämodialyse-Dauer nach Transplantation (HDNT) in Abhängigkeit von der kalten Ischämie-Zeit.

(45 Patienten mit einer HDNT von 4-30 Tagen und den zugehörigen kalten Ischämie-Zeiten von 0-40 h;

$R = 0,5$ $p < 0,001$)

Auffälligerweise hat im zweiten Transplantationsintervall (Patienten Nr. 55-108) die Häufigkeit eines primären Transplantatversagens deutlich zugenommen ($p < 0,005$), gleichzeitig stieg die postoperative Hämodialyse-Dauer signifikant ($p < 0,001$) von 8 auf 18 Tage an (Abb. F2). Ein Vergleich der Ischämie-Zeiten ergibt, daß im zweiten Zeitintervall deutlich längere kalte Ischämie-Zeiten akzeptiert wurden, der Anstieg von 16 auf 22 h ist mit $p < 0,001$ signifikant.

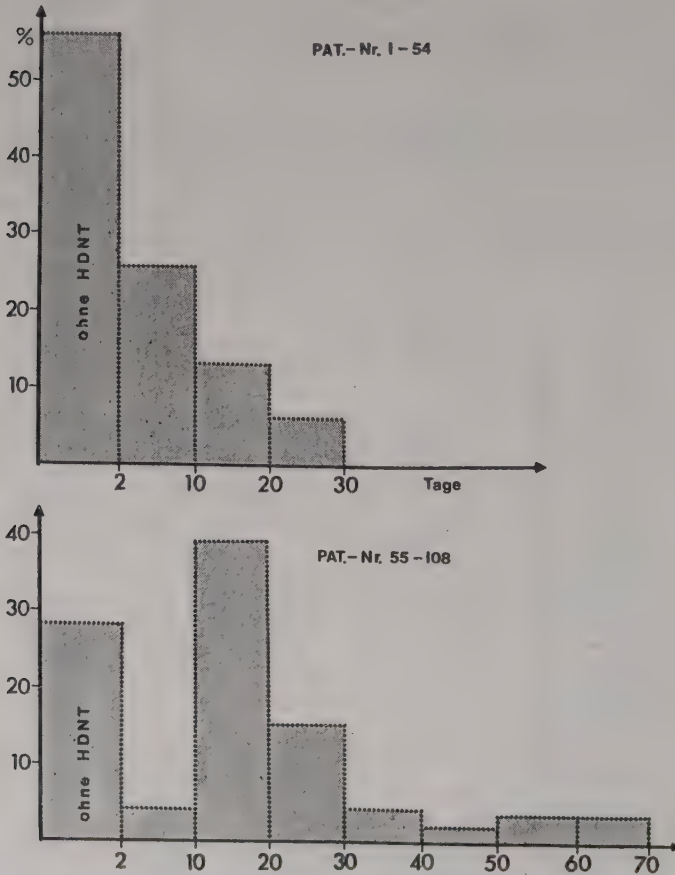


Abb. F2: Darstellung der Hämodialyse-Dauer nach Transplantation (HDNT) der Patienten des ersten (Nr. 1-54) und zweiten (Nr. 55-108) Zeitabschnittes.

- Präoperative Bluttransfusionen.

Die Zunahme der präoperativen Bluttransfusionen von $M = 1,6$ in der Gruppe IIa auf $M = 3,3$ in der Gruppe IIc ist nicht signifikant, insgesamt war zwischen Patienten mit primärer Funktion ($M = 2,5$) und sekundärer Funktion ($M = 2,9$) kein wesentlicher Unterschied bezüglich der Transfusionshäufigkeit erkennbar.

b) Qualitative Parameter

Untersucht wurden die Verteilung von Empfänger- und Spendergeschlecht sowie die Zahl der gleichgeschlechtlichen Transplantationen (= Geschlechtsübereinstimmungen zwischen Spender und Empfänger), Unterschiede bezüglich des ABO-, Rh- und HLA-Systems, Zahl der Hepatitis-B-Kontakte und intraoperativer Komplikationen (Tab. F2).

		Erwartungs- wert	Gruppe I ohne HDNT Beobach- tungswert	Gruppe II mit HDNT Beobach- tungswert
Patientenzahl	n		45	59
Empfänger- Geschlecht	M 60 W 44	58% 42%	51% 49%	63% 37%
Spender- Geschlecht	M 64 W 26	71% 29%	77% 38%	62% 23%
Geschlechtsüber- einstimmungen	ohne 60 mit 44	57% 43%	57% 43%	60% 40%
Intraoperative Komplikationen	ohne 79 mit 24	77% 23%	78% 22%	76% 24%
ABO-System	A/B → AB 3 kompatibel 85 O → A/B/AB 13	3% 84% 13%	5% 84% 11%	2% 85% 13%
Rh-System	kompatibel 62 inkompatibel 39	61% 39%	64% 36%	59% 41%
HLA-Überein- stimmungen	= 2 42 ≥ 3 58	42% 58%	36% 64%	46% 54%
Hepatitis-B- Kontakt	ohne 50 mit 26	66% 34%	55% 45%	73% 27%

Tab. F2: Abhängigkeit der Hämodialyse-Dauer nach Transplantation (HDNT) von qualitativen Parametern. (keine signifikanten Unterschiede)

(M = männlich, w = weiblich)

O → A/B/AB = Spenderblutgruppe O, Empfängerblutgruppe A/B/AB
A/B → AB = Spenderblutgruppe A/B, Empfängerblutgruppe AB)

Bei keinem der genannten Parameter ließ sich eine größere Abweichung des Beobachtungswertes vom Erwartungswert feststellen.

B. Postoperative Parameter

a) Quantitative Parameter

Untersucht wurde, ob ein Zusammenhang zwischen postoperativem Retikulozyten- und Hb-Wert sowie dem Urinvolumen am ersten postoperativen Tag und der postoperativen Hämodialyse-Dauer bestand.

Patienten mit primärem Transplantatversagen wiesen signifikant niedrigere postoperative Retikulozytenwerte auf ($M = 15\%$) als Patienten mit primärer Funktion ($M = 21\%$) ($p < 0,05$). Zwischen den Gruppen mit verschiedener Hämodialyse-Dauer ergaben sich hingegen keine Unterschiede (Tab. F3).

Eine tendenzielle Abnahme in Abhängigkeit von der postoperativen Hämodialyse-Dauer zeigten die Hb-Werte. Die Unterschiede sind jedoch gering und nicht signifikant.

Das Urinvolumen am 1. postoperativen Tag fiel umso geringer aus, je länger die sich daran anschließende Hämodialyse dauerte. Während in der Gruppe IIa 50% der Patienten mehr als 425 ml/d ausschieden, betrug dieser Wert in der Gruppe IIc nur noch 160 ml/d, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Im Vergleich hierzu schieden Patienten mit primärer Funktion eine mittlere Menge von 2100 ml/d aus.

b) Qualitative Parameter

Untersucht wurde die Abhängigkeit der postoperativen Erholungsphase von postoperativen Komplikationen, Rejektionen und Infektionen.

Postoperative Komplikationen waren bei Patienten mit langer Hämodialyse-Dauer häufiger zu finden. Während sie bei Patienten mit sofortiger Funktion in 14% der Fälle auftraten, stieg dieser Prozentsatz nach mehr als 20-tägiger Oligurie auf 39%, der Unterschied ist für die Gruppe IIc im Vergleich zur Gruppe I signifikant ($p < 0,05$) (Tab. F4 und Tab. F5).

	Gruppe I ohne HDNT	Gruppe II a HDNT, 2-10 Tage	Gruppe II b HDNT 11-20 Tage	Gruppe II c HDNT über 20 Tage	Gruppe II mit HDNT	Signifikanz
Patientenzahl (n)	45	13	27	19	59	
Retikulozytenzahl nach OP (%)	21 (8 - 40)	16 (7 - 30)	14 (4 - 47)	15 (3 - 35)	15 (6 - 40)	I / II : p 0,05
Retikulozytenzahl bei HD-Ende (%)	-	13 (8 - 41)	10 (4 - 42)	35 (6 - 65)	19 (5 - 50)	Tendenz: IIa - IIc
Maximale Retikulo- zytenzahl (%)	54 (28 - 101)	48 (10 - 70)	49 (29 - 75)	56 (24 - 81)	51 (24 - 80)	Tendenz: IIa - IIc
Hämoglobin nach OP (g/100ml)	7,0 (5,0 - 9,5)	7,0 (4,0 - 10,0)	6,8 (4,0 - 7,5)	6,6 (5,5 - 8,2)	7,0 (4,5 - 8,5)	Tendenz: IIa - IIc
Urinvolumen nach OP (ml)	2100	425 (50 - 1400)	370 (100 - 900)	160 (0 - 700)	300 (50 - 1300)	Tendenz: IIa - IIc

Tab. F3: Einfluß postoperativer Parameter auf die Hämodialyse-Dauer nach Transplantation (HDNT)

(Gruppe I: Patienten mit primärer Funktionsaufnahme,
Gruppe II: Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme)
(Median und 80%-Bereich)

In der Tab. F5 findet sich eine deutliche Zunahme der Gesamtrejektionszahl mit steigender Hämodialyse-Dauer. Während in der Gruppe mit kurzer postoperativer Hämodialyse nur 2 von 13 Patienten (15%) überhaupt rezezierten, waren es in der Gruppe mit einer Hämodialyse-Dauer von mehr als 20 Tagen bereits 15 von 18 Patienten (83%), die insgesamt 26 Rejektionen aufwiesen ($p < 0,001$).

	Gruppe I ohne HDNT	Gruppe II mit HDNT	Signifikanz
Patientenzahl	45	59	
Postoperative ohne	86%	70%	
Komplikationen mit	14%	30%	n.s.
Infektionshäufigkeit (1/Monat)	0,08	0,13	n.s.
Rejektionshäufigkeit (1/Monat)	0,15	0,09	n.s.

Tab. F4: Häufigkeit von postoperativen Komplikationen, Infektionen im gesamten Beobachtungszeitraum und Rejektionen in Abhängigkeit von der Funktionsaufnahme.

(HDNT = Hämodialyse-Dauer nach Transplantation,
n.s. = nicht signifikant)

Insgesamt wurden Rejektionen häufiger bei Patienten mit primärer Funktionsaufnahme diagnostiziert als bei Patienten mit postoperativer Hämodialyse, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (Tab. F4).

Bei 18 hämodialysepflichtigen Patienten konnte ein rejektionsbedingter Rückgang des Urinvolumens beobachtet werden, nachdem das Urinvolumen zuvor bereits merklich angestiegen war.

Im zweiten Patientenintervall (Nr. 55-108) wurde nicht nur eine signifikante Zunahme der Hämodialyse-Dauer beobachtet (s.o.), sondern gleichzeitig eine zeitliche Verschiebung der ersten Rejektion. Bestimmt man die Zeitpunkte der ersten Rejektion für die ersten 30 postoperativen Tage, so liegt der Median für die Patienten des ersten Zeitraums am 9. Tag, für die Patienten des zweiten Zeitraums am 6. Tag. Der Unterschied ist mit $p < 0,025$ signifikant.

	Gruppe II a HDNT 2-10 Tage		Gruppe II b HDNT 11-20 Tage		Gruppe II c HDNT über 20 Tage		Signifikanz
Patientenzahl	13	27	19				
Postoperative Komplikationen	ohne 40 (70%) mit 17 (30%)	75% 25%	74% 26%	61% 39%			I / II c : p < 0,05
Infektionen während HDNT	ohne 33 (57%) = 1 13 (22%) = 2 5 (9%) = 3 7 (12%)	100% 0% 0% 0%	59% 30% 7% 4%	22% 28% 17% 34%			IIa / IIc : p 0,001 IIb / IIc : p < 0,05
Rejektionen während HDNT	ohne 28 (48%) = 1 21 (36%) = 2 6 (10%) = 3 3 (5%)	85% 15% 0% 0%	52% 41% 7% 0%	17% 44% 22% 17%			IIa / IIc : p < 0,001 IIa / IIb : p < 0,05

Tab. F5: Abhängigkeit der Hämodialyse-Dauer nach Transplantation (HDNT) von postoperativen Komplikationen, Infektionen und Rejektionen.

(Gruppe I: Patienten mit primärer Funktion,
Gruppe II: Patienten mit sekundärer Funktion)

Die Abbildung F3 zeigt die kumulative Häufigkeit der Zeitpunkte der ersten Rejektion bis zum 20. Tag (= 100%) für die Patienten des ersten und zweiten Zeitintervalls und für die Patienten mit einer langen postoperativen Hämodialyse-Dauer (mehr als 20 Tage). Auffälligerweise zeigten diese Patienten eine deutliche Tendenz zu einer frühen ersten Rejektion, erkennbar an dem nahezu identischen Kurvenverlauf mit den Patienten des zweiten Intervalls.

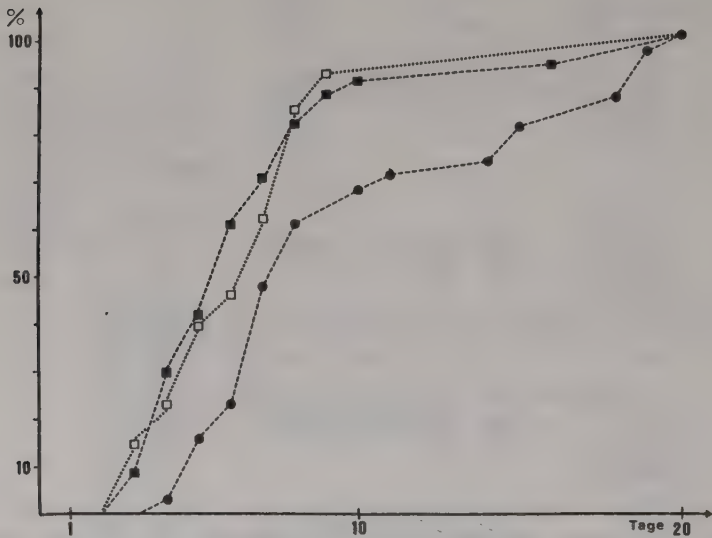


Abb. F3: Kumulative Häufigkeit der ersten Rejektion bis zum 20. postoperativen Tag.

- (● = Patienten des ersten Zeitabschnittes (n = 31)
- (■ = Patienten des zweiten Zeitabschnittes (n = 33)
- (□ = Patienten mit einer postoperativen Hämodialyse-Dauer von mehr als 20 Tagen (n = 13)

Eine mit steigender Hämodialyse-Dauer sehr drastische Zunahme zeigten auch die Infektionshäufigkeiten. Während in der Gruppe mit einer Hämodialyse-Dauer von weniger als 10 Tagen kein Patient während dieser Zeit eine Infektion akquirierte, nahm dieser Prozentsatz mit steigender Hämodialyse-Dauer auf 78% in der Gruppe II c zu (Tab. F5) ($p < 0,05$).

Insbesondere für Harnwegsinfektionen, die mit 23 der insgesamt 48 beobachteten Infektionen (8 lokale, 6 Infektionen mit positiver Blutkultur und 5 virale Infektionen) nahezu 50% ausmachten, muß eine erhöhte Anfälligkeit der Patienten mit länger sistierender Urinproduktion angenommen werden, da nur 4 von 18 Patienten (22%) mit einer Hämodialyse-Dauer von mehr als 20 Tagen keinen Harnwegsinfekt aufwiesen, während 31 von 40 Patienten (78%) bei einer Hämodialyse-Dauer unter 20 Tagen negative Urinkulturen hatten.

Patienten mit primärer Funktion wiesen tendenziell, aber nicht signifikant niedrigere Infektionsraten auf als Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme (Tab. F4).

C. Parameter der Funktionsaufnahme

a) Szintigramm-Veränderungen

Die Auswertung der postoperativen Szintigramme (Tab. F6) zeigte eine gute Perfusion bei 96% der Patienten mit primärer Transplantatfunktion (n = 44).

	Szintigramm-Bewertung			
	I	II	III	
Gruppe I ohne HDNT	0 0%	2 4,5%	42 95,5%	(n) (%)
Gruppe II mit HDNT	3 5%	8 13,5%	47 81,4%	(n) (%)
Gruppe II a HDNT 2-10 Tage	0 0%	3 23%	10 77%	(n) (%)
Gruppe II b HDNT 11-20 Tage	1 4%	0 0%	26 96%	(n) (%)
Gruppe II c HDNT über 20 Tage	2 11,1%	5 27,8%	11 61,1%	(n) (%)

Tab. F6: Perfusionsverhältnisse im ersten postoperativen Technetium-99m-Nieren-Sequenz-Szintigramm (ca. 24 h nach Transplantation).

(I = schlechte, II = mittelmäßige und III = gute Perfusion)
(Signifikanz: II c / II a + b mit $p < 0,01$)

Zu beachten ist jedoch, daß auch bei sekundärer Funktion ein hoher Anteil (81%) der Patienten (n = 58) ein gut perfundiertes Transplantat aufwies.

Nur in insgesamt 18,5% der Fälle (n = 11) fand sich im Zusammenhang mit einem reversiblen Transplantatversagen der szintigraphische Befund einer verminderten Perfusion. Bei einer Hämodialyse-Dauer unter 20 Tagen (Gruppe II a, b) traf dies in weniger als 10% zu (4 von 41), bei einer Hämodialyse-Dauer über 20 Tagen in nahezu 40% (7 von 18). Damit korreliert eine verminderte Perfusion im ersten postoperativen Szintigramm mit der sich anschließenden Hämodialyse-Dauer ($p < 0,01$).

Bei primär guter Perfusion ist dagegen keine Aussage möglich. Bei 11 Patienten mit zunächst guter Perfusion kam es im Laufe der Hämodialyse zu einer Abnahme der Durchblutung, so daß insgesamt 22 Patienten vor Funktionsaufnahme eine reduzierte Perfusion aufwiesen. Bei 3 Patienten kam es vor Normalisierung der exkretorischen Funktion zu einer szintigraphisch sichtbaren Perfusionszunahme. Bei weiteren 6 Patienten kam es erst nach Funktionsaufnahme zu einer Verbesserung der Perfusion, während 13 Patienten keine weiteren Veränderungen mehr zeigten. Von den insgesamt 58 Patienten, die einer regelmäßigen Szintigramm-Kontrolle unterzogen wurden, zeigten insgesamt 37 (63%) während der gesamten Beobachtungszeit (in 13 Fällen wurden auch nach der Funktionsaufnahme noch Szintigramme erstellt) keine Perfusionsänderungen. Weiterhin bemerkenswert ist, daß zwei Transplantate die Funktion aufnahmen, obwohl die Szintigramme gleichbleibend schlechte Perfusionsverhältnisse aufwiesen, bei 13 Transplantaten fanden sich mittelmäßige (Grad II) Perfusionsverhältnisse bei Funktionsaufnahme.

b) Veränderung der Retikulozyten- und Hb-Werte

Veränderungen der Retikulozytenwerte wurden bei insgesamt 80 Patienten registriert. Bei 24 Patienten wurde wegen unzureichender Häufigkeit der Bestimmungen auf eine weitere Auswertung verzichtet.

Drei Patienten (4%) zeigten auch im Zusammenhang mit einer Funktionsaufnahme keinen Anstieg der Retikulozytenzahlen über 15 %, die Funktionsdauer der Transplantate betrug in diesen Fällen allerdings nur maximal 5 Monate. Bei einem Patienten wurde ein Anstieg des Retikulozytenwertes beobachtet, ohne daß es je zu einer Funktionsaufnahme kam (Transplantatverlust durch Rejektion).

Eine Übersicht über die zeitlichen Veränderungen der Retikulozyten-Werte gibt Tab. F7. Die Retikulozyten gemessen am Zeitpunkt des Überschreitens von 15% zeigten nur bei längerer Hämodialyse-Dauer (mehr als 20 Tage) eine Veränderung vor Funktionsaufnahme. In dieser Gruppe wurde der Wert von 15% durchschnittlich etwa 2 Wochen vor Funktionsaufnahme überschritten. Für alle anderen Gruppen lag der mittlere Zeitpunkt zwischen dem 6. und 10. Tag nach der letzten Dialyse.

	Gruppe I ohne HDNT	Gruppe II a HDNT 2-10 Tage	Gruppe II b HDNT 11-20 Tage	Gruppe II c HDNT Über 20 Tage
Patientenzahl	45	13	27	19
Retikulozyten, ZP an dem 15 % Überschritten wurden	8	6	10	-13
Retikulozyten, ZP an dem das Maximum erreicht wurde	18,5	14,5	14,5	4
Hämoglobin, ZP an dem 8 g/dl Überschritten wurde	18	13	19	9
Urinvolumen, ZP der ersten Änderung	-	- 1	- 4	- 6
Kreatinin (U), ZP an dem 6 mmol/d Überschritten wurden	1	- 1	- 3,5	- 3
Kreatinin (U), ZP an dem 15 mmol/d Überschritten wurden	1,5	2,5	2	6
Kalium (U), ZP an dem 26 mmol/d Überschritten wurden	1	- 0,5	- 3,5	- 3
Natrium (U), ZP an dem 130 mmol/d Überschritten wurden	4	4	2	3

Tab. F7: Änderung von Parametern (in Tagen) in Bezug auf den Zeitpunkt (ZP) der Funktionsaufnahme (Medianwerte).

(HDNT = Hämodialyse-Dauer nach Transplantation)

Die Abb. F4 gibt einen Überblick über die Verteilung der Zeitpunkte der untersuchten Retikulozyten-Parameter. Auffällig ist der parallele Kurvenverlauf für Patienten mit primärer Funktion (0. Tag = Tag der Transplantation) und Patienten mit sekundärer Funktion (0. Tag = Tag der letzten Hämodialyse) bezüglich der Zeitpunkte "Retikulozyten über 15%" sowie mit zeitlicher Verschiebung auch für die Zeitpunkte der Maximalwerte. Die Häufung der Zeitpunkte um den Tag der Funktionsaufnahme läßt eine zeitlich parallele Entwicklung der exkretorischen und der endokrinologischen Funktion erkennen.

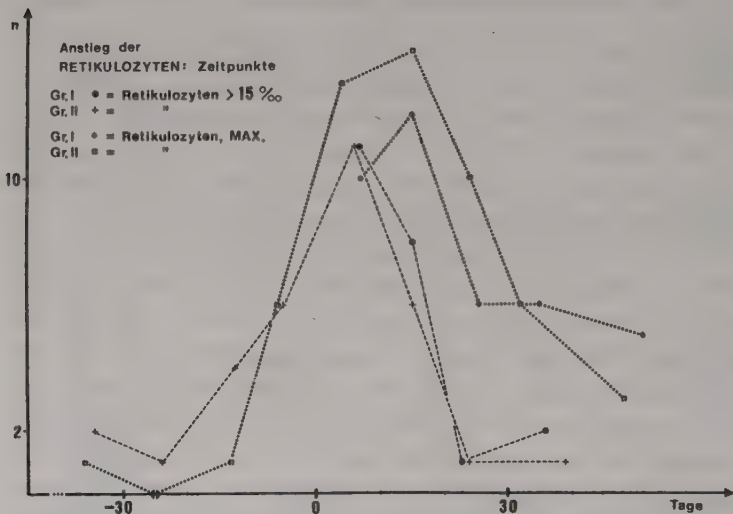


Abb. F4: Verteilung der Zeitpunkte, an denen die Retikulozyten-Werte 15 % überschritten (A), und an denen sie ihr Maximum erreichten (B).

(0. Tag = Tag der Funktionsaufnahme
 A: ● = 22 Patienten mit primärer Funktion
 + = 32 Patienten mit sekundärer Funktion
 B: * = 39 Patienten mit primärer Funktion
 # = 44 Patienten mit sekundärer Funktion)

Da sich jedoch insbesondere für die Gruppe mit langer Hämodialyse-Dauer eine Verschiebung zu früheren Zeitpunkten sowohl für den Anstieg über 15% wie auch der Maximalwerte ergab, wurden die Zeitpunkte zusätzlich in Form eines Histogramms dargestellt.

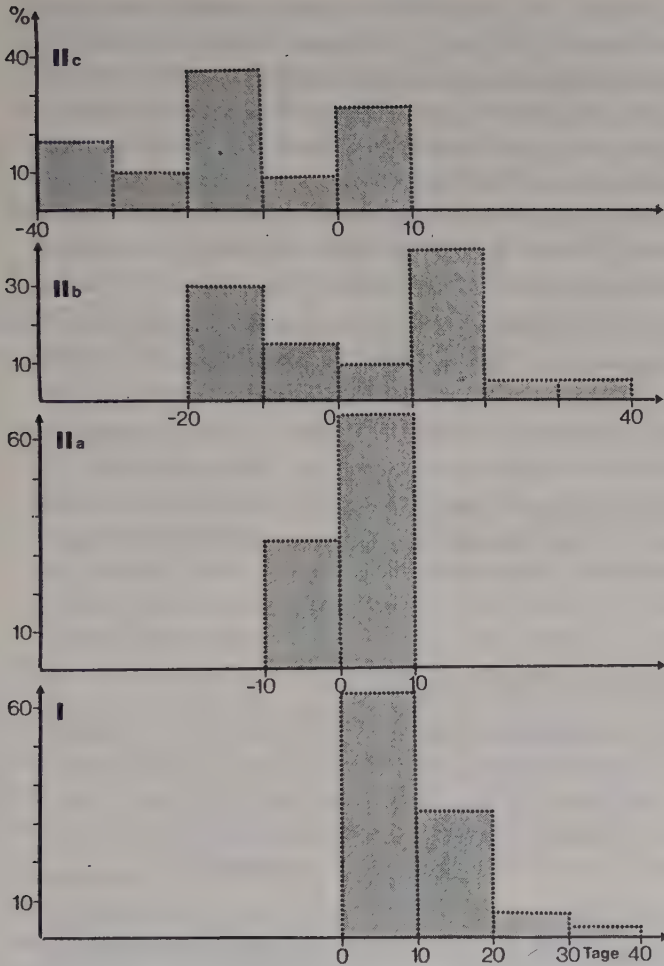


Abb. F5: Verteilung der Zeitpunkte, an denen die Retikulozyten-Werte 15 % überschritten in Abhängigkeit von der Hämodialyse-Dauer nach Transplantation (HDNT).

(0. Tag = Tag der Funktionsaufnahme)

Gruppe I: Patienten mit primärer Funktion

Gruppe II a: Patienten mit einer HDNT von 2-10 Tagen

Gruppe II b: Patienten mit einer HDNT von 11-20 Tagen

Gruppe II c: Patienten mit einer HDNT von über 20 Tagen)

Während die Mehrzahl der Patienten mit primärer Funktion und kurzer Hämodialyse-Dauer den Wert von 15 % in den ersten 10 postoperativen Tagen erreichten (Abb. F5), kam es mit zunehmender Hämodialyse-Dauer zu einer sichtbaren Verschiebung der Zeitpunkte, so daß zumindest bei einem Teil der Patienten mit langer postoperativer Hämodialyse eine endokrine Aktivität vor Funktionsaufnahme beobachtet werden konnte. Auch die tendenziell höheren Retikulozyten-Werte bei Hämodialyse-Ende in der Gruppe II c ($M = 35 \%$) im Vergleich zu Gruppe II a, b ($M = 13$ bzw. 15%) unterstützen diese Annahme (Tab. F3).

Insgesamt ließ die endokrine Funktion gemessen an den maximalen Retikulozytenzahlen keine Einbuße durch das primäre Transplantatversagen erkennen. In beiden Gruppen war ein durchschnittlicher Anstieg von mehr als 30 % (in Gruppe I auf 54 %, Gruppe II auf 51 %) zu erkennen (Tab. F3).

Zu einem Anstieg der Hb-Werte über 8 g/100 ml kam es etwa gleichzeitig oder kurz nach Erreichen der maximalen Retikulozyten-Werte (Tab. F7).

c) Veränderungen der exkretorischen Funktion

Mit Anstieg des Urinvolumens kam es zu Veränderungen der Elektrolyt- und Kreatinin-Ausscheidung. Die Medianwerte für die Änderung von Urinvolumen, Kreatinin-, Kalium- und Natrium-Ausscheidung in bezug auf den Zeitpunkt der Funktionsaufnahme (1. postoperativer Tag bzw. Tag nach der letzten Dialyse) sind in der Tab. F7 zusammengefaßt.

Während es bei kurzer postoperativer Hämodialyse-Dauer bereits unmittelbar nach Zunahme des Urinvolumens zu einer ausreichenden Elimination harnpflichtiger Substanzen kam, wurde in der Gruppe mit einer Hämodialyse-Dauer von mehr als 20 Tagen zwar schon 6 Tage vor dem Hämodialyse-Ende ein deutlicher Anstieg des Urinvolumens beobachtet, die Kreatinin-Ausscheidung stieg jedoch trotz hoher Harnvolumina erst später an.

Eine Kreatinin-Ausscheidung von mehr als 6 mmol/d fand in allen Gruppen mit sekundärer Funktionsaufnahme vor der letzten Hämodialyse statt, etwa zum gleichen Zeitpunkt normalisierte sich die Kalium-

Ausscheidung (>26 mmol/d).

3-6 Tage später, und im Median 3 Tage nach Funktionsaufnahme (= Tag nach der letzten Hämodialyse) kam es zu einer normalen Natrium-Ausscheidung (>130 mmol/d). Etwa 3-6 Tage ($M = 2,5$ Tage) nach sekundärer Funktionsaufnahme ließen sich Kreatinin-Mengen über 15 mmol im täglichen Urin feststellen. Während Patienten mit primärer Funktion oder kurzer Hämodialyse-Dauer diesen Wert 1-3,5 Tage nach Überschreiten von 6 mmol Kreatinin/d erreichten, vergrößerte sich die Zeitdifferenz auf 5,5 bzw. 9 Tage bei Patienten mit einer Hämodialyse-Dauer von mehr als 10 bzw. mehr als 20 Tagen. Der Unterschied zwischen Gruppe II c und Gruppe I ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Die Ausscheidungsmengen am Tag der Funktionsaufnahme wiesen folgende Merkmale auf:

Mit zunehmender Dauer der postoperativen Oligurie sank das am Tag der Funktionsaufnahme ausgeschiedene Urinvolumen von 2,1 L bei Patienten mit primärer Funktion auf 1,3 L bei Patienten mit langer postoperativer Erholungsphase (Tab. F8). Der Unterschied zwischen der Gruppe mit primärer und sekundärer Funktion ist mit $p < 0,05$ signifikant.

Eine Ausnahme bildeten Patienten mit einer Hämodialyse-Dauer von weniger als 10 Tagen. Sie wiesen mit 1,0 L das kleinste Urinvolumen auf. Bei diesen Patienten kam es zu einer sehr raschen Erholung des Urinvolumens, so daß die Hämodialyse-Behandlung frühzeitig abgesetzt werden konnte. Im Anschluß an die Funktionsaufnahme kam es bei diesen Patienten zu einer überdurchschnittlich langen Polyurie von 5 Tagen. Nach langer Hämodialyse-Dauer betrug diese Periode nur 0,5 Tage, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Obwohl die Elektrolyt-Ausscheidung in allen Gruppen hinter dem Normalwert von etwa 195 mmol/d Natrium und 75 mmol/d Kalium zurückblieb (Mittelwert des 80%-Bereiches eines Normalkollektivs), kam es mit zunehmender postoperativer Hämodialyse-Dauer zu einer Normalisierung der Relation zwischen der Natrium- und Kalium-Ausscheidung (Normalwert: 2,6). Während nach kurzer Hämodialyse-Dauer dieser Quotient 0,85 betrug, stieg er nach mehr als 10-tägiger Oligurie auf 1,55 an und war bei Patienten mit langer postoperativer Hämodialyse-Dauer mit 2,48 nahezu normalwertig. Bei Patienten mit primärer Funktionsaufnahme betrug das Verhältnis von Natrium- zur Kalium-Ausscheidung 1,6.

Patientenzahl	(n)	Gruppe I ohne HDNT	Gruppe II a HDNT 2-10 Tage	Gruppe II b HDNT 11-20 Tage	Gruppe II c HDNT über 20 Tage	Signifikanz
Patientenzahl		45	13	27	19	
Urinvolumen nach OP/HD-Ende	(l)	^{2,1} (1,2 - 3,9)	^{1,0} (0,3 - 1,9)	^{1,7} (0,9 - 2,7)	^{1,3} (0,8 - 2,1)	I / II: p < 0,01
polyurie-Dauer nach OP/HD-Ende	(Tage)	² (0 - 6)	⁵ (0 - 11)	⁴ (0 - 10)	^{0,5} (0 - 7)	Tendenz: IIa - IIc
Kalium-Konz. nach OP/HD-Ende	(mmol/l)	²⁹ (16 - 67)	⁴⁰ (13 - 61)	³⁴ (17 - 59)	²⁵ (18 - 35)	IIa / IIc: p < 0,05
Natrium-Konz. nach OP/HD-Ende	(mmol/l)	⁴⁷ (24 - 95)	³⁴ (13 - 122)	⁵³ (20 - 90)	⁶² (35 - 95)	I / IIc: p < 0,05
Kalium (Urin) nach OP/HD-Ende	(mmol/d)	⁷¹ (35 - 128)	³⁸ (14 - 70)	⁵⁴ (25 - 108)	³⁴ (25 - 49)	I / II: p < 0,001
Natrium (Urin) nach OP/HD-Ende	(mmol/d)	¹¹¹ (35 - 270)	⁴⁶ (22 - 96)	⁹¹ (29 - 154)	⁹¹ (32 - 200)	I / II: p < 0,05
Osmolarität (U) nach OP/HD-Ende	(mosmol/l)	³¹⁵ (270 - 440)	³⁰⁴ (200 - 360)	³³² (250 - 430)	³⁵⁰ (270 - 420)	n.s.

Tab. F8: Exkretorische Parameter zum Zeitpunkt der Funktionsaufnahme
(HDNT = Hämodialyse-Dauer nach Transplantation)
(Median und 80%-Bereich)

(n.s. = nicht signifikant)

Die ausgeschiedene Elektrolytmenge am Tag der Funktionsaufnahme hing wesentlich vom gleichzeitig erreichten Urinvolumen ab.

Patienten mit primärer Funktion schieden dementsprechend bei Funktionsaufnahme signifikant mehr Natrium ($M = 111 \text{ mmol/d}$) und Kalium ($M = 71 \text{ mmol/d}$) aus als Patienten mit sekundärer Funktion ($\text{Na} = 85 \text{ mmol/d}$, $\text{K} = 38 \text{ mmol/d}$). Dabei bestand insbesondere zwischen Kaliummenge und Urinvolumen am Tag der Funktionsaufnahme eine enge Beziehung, beide Parameter veränderten sich in den einzelnen Gruppen weitgehend gleichsinnig (Tab. F8).

Während die Urinosmolarität bei Funktionsaufnahme in allen Gruppen im Bereich der Plasmaosmolarität lag (d.h. Isosthenurie), zeigten die Na- und K-Konzentrationen tendenzielle, z.T. signifikante Unterschiede.

Bei Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme kam es mit zunehmender Hämodialyse-Dauer zu einer Abnahme der Kalium-Konzentration (Gruppe II a = 40 mmol/l , II b = 34 mmol/l und II c = 25 mmol/l), wobei der Unterschied zwischen der Gruppe II a und II c mit $p < 0,05$ signifikant ist.

Die entgegengesetzte Entwicklung zeigte die Natrium-Konzentration, die mit zunehmender Hämodialyse-Dauer anstieg (Gruppe II a = 34 mmol/l , II b = 53 mmol/l und II c = 62 mmol/l). Hier sind die Unterschiede zwischen Patienten mit primärer Funktion und Patienten mit einer Hämodialyse-Dauer von mehr als 20 Tagen signifikant.

D. Einfluß von Rejektionen auf die Funktionsaufnahme

Patienten mit Rejektionen während der postoperativen Hämodialyse-Phase wurden mit Patienten ohne Rejektionen bezüglich der Geschwindigkeit des Serum-Kreatinin-Abfalls nach der letzten Hämodialyse, des minimalen Kreatinins im Serum und der maximalen Kreatinin-Clearance verglichen (Tab. F9).

Keiner der angestellten Vergleiche ergab einen statistisch signifikanten Unterschied. Tendenziell erreichten Patienten ohne Rejektion eine geringfügig bessere Kreatinin-Clearance, was insbesondere die mit 120 zu 75 ml/min höhere 90%-Perzentile erkennen läßt.

	1	2	3	4	Signifikanz
Patientenzahl	ohne Rejektion während HDNT	mit Rejektion während HDNT	Gruppe I ohne HDNT	Gruppe II mit HDNT	
S-Kreatinin-Abfall 600 $\mu\text{mol/l}$	28 (1 - 4)	31 (1 - 4)	45 (1 - 4)	59 (1 - 3)	3 / 4 : p 0,01
S-Kreatinin-Abfall 400 $\mu\text{mol/l}$	1 (1 - 8)	1 (1 - 6)	3 (1 - 6)	1 (1 - 6)	3 / 4 : p < 0,01
S-Kreatinin-Abfall 300 $\mu\text{mol/l}$	5 (1 - 12)	5 (1 - 10)	4 (1 - 8)	5 (1 - 11)	n.s.
S-Kreatinin-Abfall 200 $\mu\text{mol/l}$	8 (2 - 19)	9 (3 - 28)	6 (2 - 15)	9 (3 - 28)	3 / 4 : p < 0,01
S-Kreatinin-Abfall 110 $\mu\text{mol/l}$	29 (7 - 75)	30 (6 - 61)	19 (3 - 36)	30 (7 - 70)	3 / 4 : p < 0,01
Minimales Serum- Kreatinin	88 (60 - 200)	90 (60 - 160)	90 (50 - 150)	90 (60 - 200)	n.s.
Maximale Krea- tinin-Clearance	56 (30 - 120)	49 (30 - 75)	66 (35 - 130)	51 (30 - 120)	n.s.

Tab. F9: Einfluß von Rejektionen während der postoperativen Hämodialyse-Dauer auf die Funktionsaufnahme (Spalte 1 und 2);
Einfluß des primären Transplantatversagens auf die Funktionsaufnahme (Spalte 3 und 4);
(HDNT = Hämodialyse-Dauer nach Transplantation; Medianwert und 80%-Bereich)

Untersucht man Patienten mit primärer und sekundärer Funktion auf diese Parameter (Tab. F9), so zeigt sich, daß nach Hämodialyse die Serum-Kreatinin-Konzentration bereits nach einem Tag (Median) unter $450 \mu\text{mol/l}$ abgefallen war, während bei primärer Funktionsaufnahme aufgrund höherer Ausgangswerte hierfür 3 Tage benötigt wurden. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Nach dem Abfall unter $300 \mu\text{mol/l}$, den beide Gruppen etwa gleichzeitig erreichten, übernahm die Gruppe mit primärer Funktionsaufnahme die Führung. Bereits nach 6 Tagen im Vergleich zu 9 Tagen wurde der Wert von $200 \mu\text{mol/l}$ unterschritten, nach 19 Tagen im Vergleich zu 30 Tagen der Wert von $110 \mu\text{mol/l}$. Der Unterschied ist mit $p < 0,01$ signifikant.

Bezüglich der minimalen Serum-Kreatinin-Konzentration und der maximalen Kreatinin-Clearance ergaben sich keine Unterschiede.

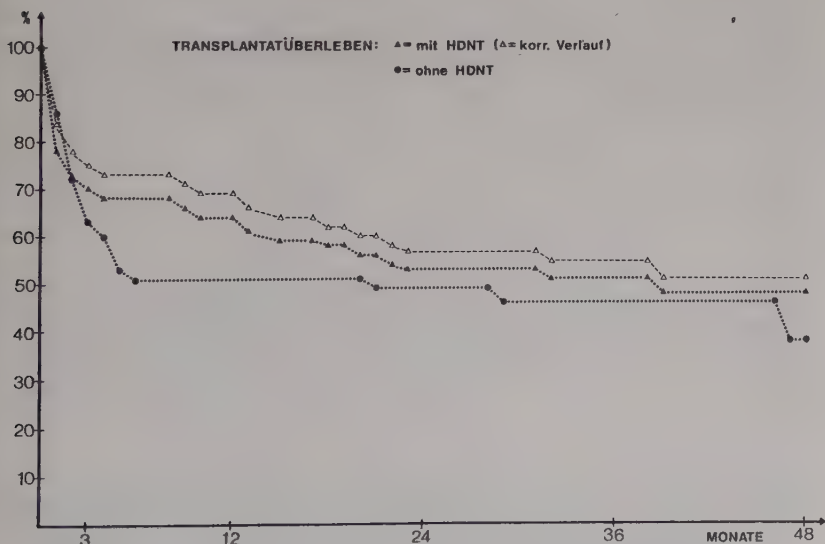


Abb. F6: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit von der Art der Funktionsaufnahme.

(HDNT = Hämodialyse-Dauer nach Transplantation)

● = 43 Patienten mit primärer Funktion

▲ = 59 Patienten mit postoperativer Hämodialyse (ohne Ausschluß)

Δ = 55 Patienten mit postoperativer Hämodialyse (mit Ausschluß)

(keine signifikanten Unterschiede)

E. Abhängigkeit der Transplantatüberlebensrate von der postoperativen Funktion

a) Primäre und sekundäre Funktionsaufnahme

Die Abb. F6 zeigt die Patienten mit und ohne postoperative Hämodialyse. Unabhängig davon, ob es tatsächlich im Anschluß an ein primäres Transplantatversagen zu einer Funktionsaufnahme kam, schnitten Patienten mit postoperativer Hämodialyse geringfügig besser ab. Während die Transplantatüberlebensraten nach 3, 12, 24 und 48 Monaten bei Patienten mit primärer Funktion 63%, 51%, 49% und 38% betrugen, nahmen diese Werte für Patienten mit postoperativer Hämodialyse auf 70%, 64%, 53% und 48% zu.

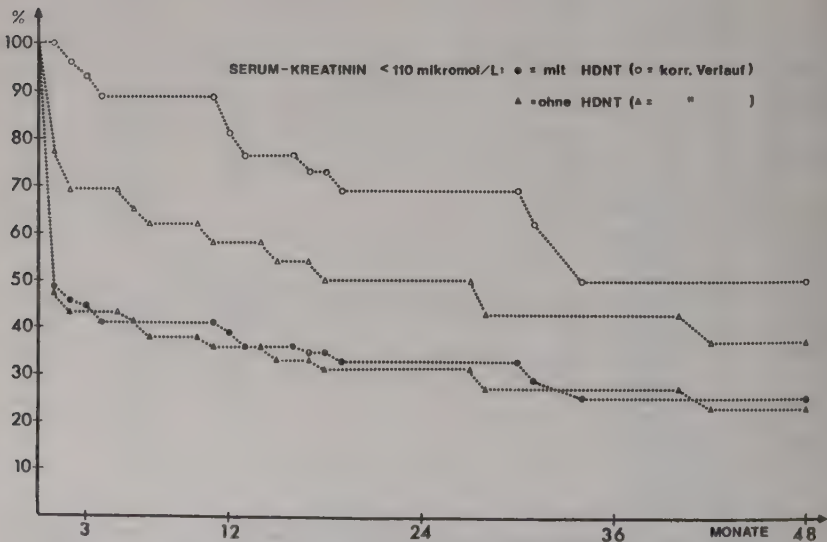


Abb. F7: Transplantatfunktionsrate mit einem Kreatinin i.S. unter 110 µmol/l in Abhängigkeit von der Art der Funktionsaufnahme.

(HDNT = Hämodialyse-Dauer nach Transplantation;
 ▲ = 42 Patienten mit primärer Funktion (ohne Ausschluß);
 ● = 59 Patienten mit HDNT (ohne Ausschluß);
 △ = 26 Patienten mit primärer Funktion (mit Ausschluß);
 ○ = 28 Patienten mit HDNT (mit Ausschluß);
 der Unterschied zwischen △ und ○ ist mit $p < 0,05$ signifikant.)

Berücksichtigt man, daß sich in der Hämodialyse-Gruppe vier Patienten mit irreversiblen Transplantatversagen aus überwiegend nicht-immunologischen Gründen befinden (s. Methode), so verbessert sich die Transplantatüberlebensrate der Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme auf 75%, 69%, 56% und 51% nach jeweils 3, 12, 24 und 48 Monaten. Diese Transplantatüberlebensrate ist allerdings nicht signifikant besser als die der Patienten mit primärer Funktion.

Untersucht man, über welchen Zeitraum eine Serum-Kreatinin-Konzentration unter $110 \mu\text{mol/l}$ aufrecht erhalten werden konnte, so ergeben sich ohne Ausschluß der Patienten, die nie eine derartig gute Funktion aufwiesen, keine Unterschiede (Abb. F7). Die Transplantatfunktionsraten für Kreatinin i.S. unter $110 \mu\text{mol/l}$ nach 3, 12, 24 und 48 Monaten betrugen in der Gruppe mit primärer Funktion 43%, 36%, 31% und 23%, in der Gruppe mit sekundärer Funktionsaufnahme 44%, 39%, 33% und 25%.

Betrachtet man hingegen nur die Patienten, die auch tatsächlich eine derartig gute Transplantatfunktion hatten (Abb. F7), so schneiden Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme vor allem in den ersten 12 Monaten deutlich besser ab (3. Monat = 93%, 12. Monat = 81%) als Patienten mit primärer Funktion (3. Monat = 69%, 12. Monat = 58%). Erst nach 24 Monaten kommt es zu einer Annäherung beider Transplantatfunktionsraten, die mit $p < 0,05$ signifikant verschieden sind.

Erhebliche Unterschiede ergeben sich, wenn man die Gruppe der Patienten mit postoperativer Hämodialyse (keine Ausschlüsse) in ihre Untergruppen aufteilt und getrennt darstellt (Abb. F8). Eine postoperative Hämodialyse-Dauer von weniger als 10 Tagen ist von einem signifikant schlechteren Verlauf ($p < 0,01$) begleitet.

Zu berücksichtigen ist jedoch, daß sich in dieser relativ kleinen Gruppe ($n = 16$) allein 3 der 4 Patienten mit irreversiblen Transplantatversagen aus nicht-immunologischen Gründen befinden. Bei Ausschluß dieser 3 Patienten ergibt sich eine deutliche Verbesserung der Transplantatüberlebensraten von 33% auf 42% nach 3 und 12 Monaten, von 20% auf 25% und von 13% auf 17% nach jeweils 24 und 48 Monaten. Insgesamt bleibt die Transplantatüberlebensrate dieser Gruppe mit $p < 0,05$ signifikant verschieden von der Transplantatüberlebensrate der Patienten mit primärer Funktion.

Patienten mit einer postoperativen Hämodialyse von mehr als 10 Tagen schneiden am besten ab, der Unterschied zu Patienten mit primärer Funktion ist allerdings nicht signifikant.

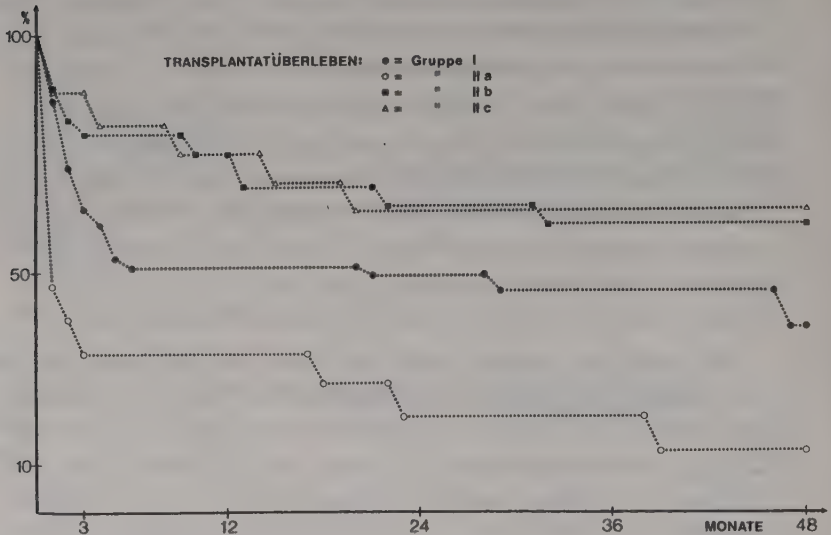


Abb. F8: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit von der postoperativen Hämodialyse-Dauer (HDNT).

- = 43 Patienten mit primärer Funktion;
 - = 15 Patienten mit einer HDNT von 2–10 Tagen (kein Ausschluß)
 - = 28 Patienten mit einer HDNT von 11–20 Tagen (kein Ausschluß)
 - △ = 16 Patienten mit einer HDNT von über 20 Tagen (kein Ausschluß);
- der Unterschied zwischen ● und ○ ist mit $p < 0,01$ signifikant.)

Eine interessante zeitliche Entwicklung zeigt die Abb. F9. Während die Unterschiede der Transplantatüberlebensraten von Patienten des ersten und zweiten Zeitintervalls mit primärer Funktionsaufnahme weitgehend identisch sind (63% zu 62% nach 3 Monaten, 50% zu 54% nach 12 Monaten, 50% zu 46% nach 24 Monaten und 46% zu 46% nach 48 Monaten), kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Funktionsdauer bei sekundärer Funktionsaufnahme (trotz Ausschluß der 4 Patienten mit Transplantatversagen aus nicht-immunologischen Gründen, die ausschließlich im ersten Zeitintervall transplantiert wurden).

Damit kommt die im ersten Teil der Arbeit gezeigte Verbesserung der Transplantatüberlebensraten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Transplantation nahezu ausschließlich durch ein verbessertes Transplantatüberleben bei Patienten mit postoperativer Hämodialyse zustande.

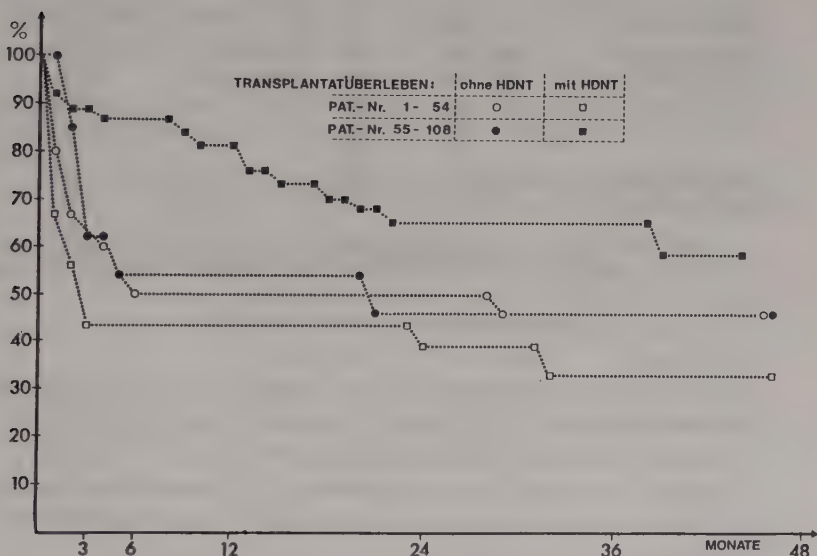


Abb. F9: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit vom Transplantationszeitpunkt und von der Art der Funktionsaufnahme.

(HDNT = Hämodialyse-Dauer nach Transplantation;
 ○ = 30 Patienten des ersten Zeitintervalls ohne HDNT;
 ● = 13 Patienten des zweiten Zeitintervalls ohne HDNT;
 □ = 18 Patienten des ersten Zeitintervalls mit HDNT (mit Ausschluß);
 ■ = 37 Patienten des zweiten Zeitintervalls mit HDNT;
 der Unterschied zwischen □ und ■ ist mit $p < 0,05$ signifikant.)

Ein Vergleich der Patientengruppen mit postoperativer Hämodialyse (Tab. F10) zeigt, daß im zweiten Transplantationsintervall signifikant häufiger präoperative Bluttransfusionen verabreicht wurden. Gleiches trifft jedoch auch für die Patienten mit primärer Funktion zu, ohne daß es zu einer Besserung der Transplantatüberlebensrate gekommen wäre (Tab. F11).

				Patienten mit HDNT	
				Nr. 1-54	Nr. 55-108
				Beobach-	Beobach-
				tungswert	tungswert
Patientenzahl	(n)	Erwartungs-	wert		
Präoperative	ohne 7	13%		41%	0%
Bluttransfusionen*	mit 48	87%		59%	100%
ABO-System*	kompatibel 52	82%		67%	92%
	inkompatibel 11	18%		33%	8%
Postoperative	ohne 40	67%		50%	76%
Komplikationen*	mit 20	33%		50%	24%

Tab. F10: Patienten mit postoperativer Hämodialyse-Dauer (HDNT) des ersten (Nr. 1-54) und zweiten (Nr. 55-108) Transplantationsintervalle.

(* = signifikanter Unterschied; $p < 0,05$)

Weitere Unterschiede ergeben sich für die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen, die im zweiten Transplantationsintervall bei Patienten mit sekundärer Funktion signifikant seltener auftraten ($p < 0,05$), während eine entsprechend deutliche Abnahme bei Patienten mit primärer Funktion von ersten zum zweiten Zeitintervall nicht zu beobachten war.

Auch die Abnahme der ABO-Inkompatibilitäten (d.h. Spender mit der Blutgruppe O und Empfänger mit einer anderen Blutgruppe bzw. Spender mit der Blutgruppe A oder B und Empfänger mit der Blutgruppe AB) war nur bei Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme signifikant, nicht hingegen bei Patienten mit primärer Funktion.

Auffallend kurz waren die kalten Ischämie-Zeiten bei Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme im ersten Zeitintervall ($M = 14$ h). Sie sind signifikant verschieden von denen im zweiten Zeitintervall ($M = 21$ h) ($p < 0,005$) und tendenziell kürzer als bei Patienten mit primärer Funktion, die im ersten Zeitintervall eine mittlere kalte Ischämie-Zeit von 17 h und im zweiten Zeitintervall von 22 h aufwiesen. Beachtenswert ist auch, daß die kalten Ischämie-Zeiten für Patienten unabhängig von der Art der Funktionsaufnahme weitgehend gleich waren (Tab. F12 und Tab. F13).

				Patienten ohne HDNT		
				Erwartungs- wert	Nr. 1-54 Beobach- tungswert	Nr. 55-108 Beobach- tungswert
Patientenzahl		(n)			30	15
Präoperative	ohne	7	21%		32%	0%
Bluttransfusionen*	mit	26	79%		68%	100%
ABO-System	kompatibel	35	83%		75%	91%
	inkompatibel	7	17%		25%	9%
Postoperative	ohne	38	86%		83%	93%
Komplikationen	mit	6	14%		17%	7%

Tab. F11: Patienten ohne postoperative Hämodialyse-Dauer (HDNT) des ersten (Nr. 1-54) und zweiten (Nr. 55-108) Transplantationsintervalls.

(* = signifikanter Unterschied: $p < 0,05$)

				Patienten ohne HDNT		Signifikanz
				Nr. 1-54	Nr. 55-108	
Patientenzahl	(n)	30		15		
Kalte Ischämie- Zeit	(h)	17 (5 - 25)		22 (10 - 26)		n.s.
Zeitpunkt der ersten Rejektion	(Tag) ⁺	7 (5 - 19)		6 (4 - 22)		n.s.

Tab. F12: Patienten ohne postoperativer Hämodialyse-Dauer (HDNT) des ersten (Nr. 1-54) und zweiten (Nr. 55-108) Transplantationsintervalls. (Median und 80%-Bereich)

⁺(Tag = postoperativer Tag;
n.s. = nicht signifikant)

				Patienten mit HDNT		Signifikanz
				Nr. 1-54	Nr. 55-108	
Patientenzahl	(n)	24		39		
Kalte Ischämie- Zeit	(h)	14 (7 - 24)		21 (12 - 29)		$p < 0,005$
Zeitpunkt der ersten Rejektion	(Tag)	23 (7 - 36)		7 (4 - 29)		$p < 0,01$

Tab. F13: Patienten mit postoperativer Hämodialyse-Dauer (HDNT) des ersten (Nr. 1-54) und zweiten (Nr. 55-108) Transplantationsintervalls. (Median und 80%-Bereich)

Auffällige Unterschiede ergaben sich auch für den Zeitpunkt der ersten Rejektion. Nachdem bereits gezeigt wurde, daß die erste Rejektion im ersten Transplantationsintervall signifikant später auftrat als im zweiten Abschnitt (s.S.43), wird anhand der Tab. F12 / F13 deutlich, daß dies wesentlich durch die späten ersten Rejektionen der Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme im ersten Zeitintervall bedingt ist. Patienten im zweiten Zeitintervall rezezierten trotz sekundärer Funktionsaufnahme wesentlich früher ($M = 7.$ Tag) ($p < 0,01$). Für Patienten mit primärer Funktion verschob sich der Zeitpunkt der ersten Rejektion nur unwesentlich vom 7. zum 6. Tag, der Unterschied ist nicht signifikant. Auch für Patienten mit primärer und sekundärer Funktion im zweiten Zeitabschnitt besteht kein signifikanter Unterschied, beide Patientengruppen rezezierten um den 7. Tag.

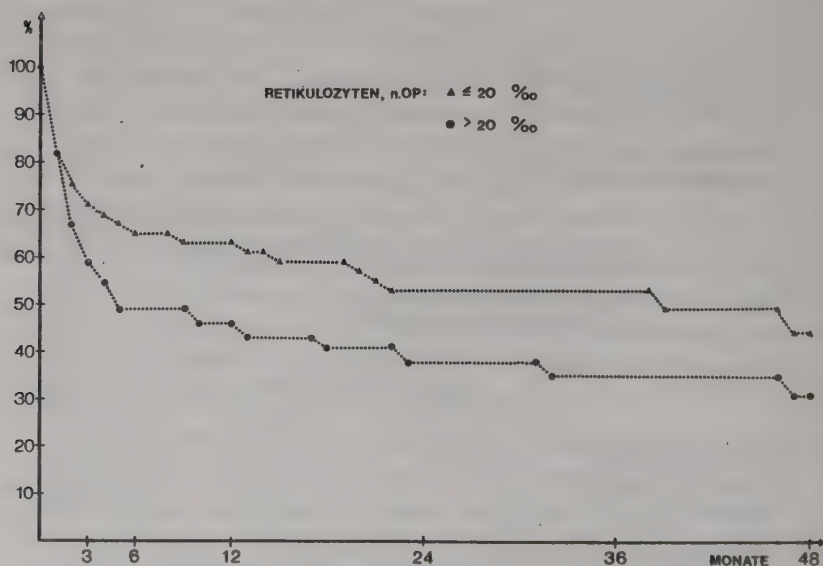


Abb. F10: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit von dem Retikulozyten-Wert nach Operation (OP).

(= 51 Patienten mit einem Retikulozyten-Wert Über 20 ‰;
 = 39 Patienten mit einem Retikulozyten-Wert 20 ‰;
 der Unterschied ist statistisch nicht signifikant, $p = 0,177$.)

Überraschend groß ist jedoch der Unterschied zwischen Patienten des ersten Zeitintervalls mit primärer Funktion ($M = 7.$ Tag) und sekundärer Funktion ($M = 23.$ Tag) ($p < 0,005$), da insbesondere für diese Patienten weitgehend gleiche Bedingungen zu erwarten wären.

b) Transplantatüberlebensrate und Erythropoese

In der Abb. F10 werden die Transplantatüberlebensraten entsprechend ihres postoperativen Retikulozyten-Wertes dargestellt. Die Gruppe mit Werten unter 20 % schnitt hierbei tendenziell besser ab als die Gruppe mit Werten über 20 %. Die Differenz, die aus unterschiedlichen Transplantatüberlebensraten zwischen dem ersten und fünften Monat nach Funktionsaufnahme resultiert (1. Monat: 82 zu 82%, 2. Monat: 75 zu 67%, 5. Monat: 67 zu 49%, 12. Monat: 63 zu 46%), ist nicht signifikant ($p = 0,2$). In der Abb. F11 findet sich eine Darstellung der Transplantatüberlebensraten in Abhängigkeit von den maximalen Retikulozyten-Werten.

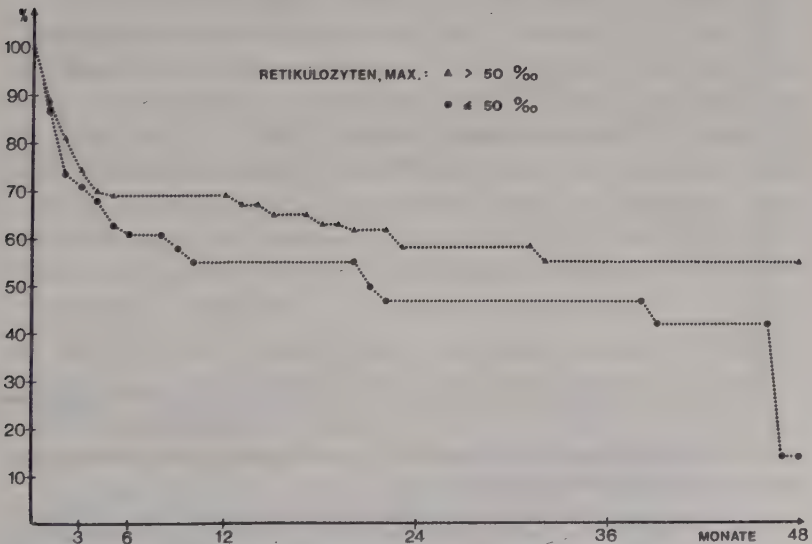


Abb. F11: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit vom maximalen Retikulozyten-Wert.

(Δ = 54 Patienten mit einem Retikulozyten-Wert Über 50 %;
 $\bullet$ = 38 Patienten mit einem Retikulozyten-Wert $\leq 50 \%$;
der Unterschied ist statistisch nicht signifikant, $p = 0,249$.)

Patienten mit einem Retikulozyten-Wert über 50 % werden denen mit einem Wert unter 50 % gegenübergestellt. Hier gingen hohe Retikulozyten-Werte mit einem günstigen Verlauf der Transplantatüberlebensrate einher, wobei es im Gegensatz zur vorherigen Kurve erst nach 4 Monaten zu einem abweichenden Verlauf kommt (1. Monat: 87 zu 87%, 4. Monat: 70 zu 68%, 6. Monat: 69 zu 61%, 12. Monat: 69 zu 55% und 48. Monat: 57 zu 21%). Der Unterschied ist auch hier nicht signifikant ($p=0,3$).

c) Transplantatüberlebensrate und Kreatinin-Clearance

In der Abb. F12 wird die Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit von der besten Kreatinin-Clearance untersucht, die unmittelbar nach Funktionsaufnahme erreicht worden war.

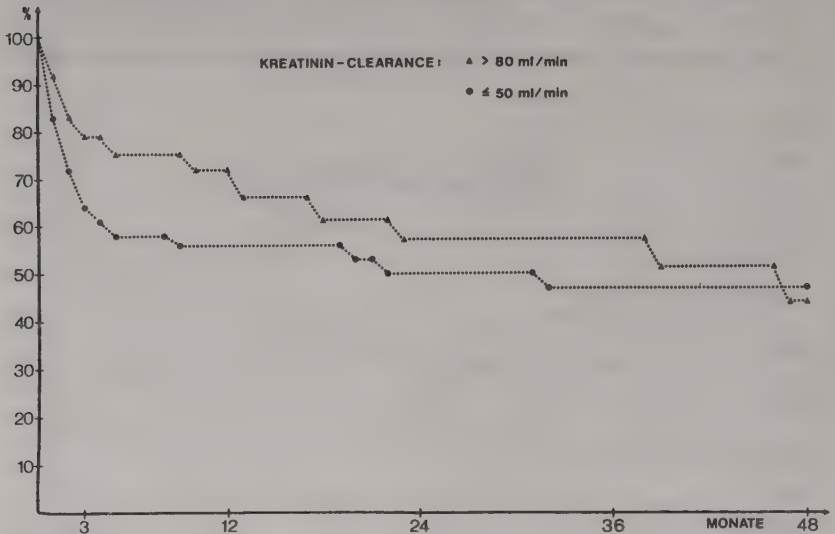


Abb. F12: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit von der maximalen Kreatinin-Clearance.

(Δ = 24 Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $> 80 \text{ ml/min}$;
 $\bullet$ = 36 Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $\leq 50 \text{ ml/min}$;
der Unterschied ist statistisch nicht signifikant, $p = 0,343$.)

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von über 80 ml/min schnitten vor allem im 1. Jahr tendenziell besser ab als Patienten mit einer Clearance von weniger als 50 ml/min . Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,3$).

4. Diskussion

A. Einflüsse auf das akute Nierenversagen nach Transplantation

Auf der Suche nach Ursachen für eine akute tubuläre Nekrose nach Transplantation ist es naheliegend, den Einfluß präoperativer Daten auf das postoperative Funktionsverhalten zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich tendenzielle Unterschiede zwischen Patienten mit primärer und sekundärer Funktionsaufnahme für die präoperative Hämodialyse-Dauer und die Zahl der präoperativen Bluttransfusionen, signifikante Unterschiede fanden sich für die kalte Ischämie-Zeit. Die mittlere warme Ischämie-Zeit stimmte hingegen in allen Gruppen weitgehend überein.

a) Präoperative Hämodialyse-Dauer

Ein Zusammenhang zwischen präoperativer Hämodialyse-Dauer und postoperativer Transplantatfunktion wird selten beobachtet. Signifikante Abhängigkeiten werden jedoch von CHO et al. (14) und MOORE et al. (53, 54) beschrieben. MOORE macht hierfür einen Anstieg cytotoxischer Antikörper mit zunehmender präoperativer Hämodialyse-Dauer verantwortlich, die postoperativ zu einer verzögerten Funktionsaufnahme führen sollen. Eine Zunahme des primären Transplantatversagens mit steigenden cytotoxischen Antikörpern wurde auch von CLARK et al. (16) beobachtet. Non-Responder, d.h. Patienten ohne präoperative cytotoxische Antikörper, schnitten in dieser Untersuchung deutlich besser ab als Patienten mit cytotoxischen Antikörpern.

Die vorliegenden Daten lassen mit zunehmender präoperativer Hämodialyse-Dauer einen tendenziellen Anstieg der postoperativen Hämodialyse-Dauer erkennen. Patienten mit einer postoperativen Hämodialyse-Dauer unter 10 Tagen waren durchschnittlich vorher 21 Monate mit Dialyse behandelt worden, während Patienten mit einer postoperativen Hämodialyse-Dauer über 20 Tagen im Durchschnitt eine präoperative Dialysezeit von 32 Monaten aufwiesen.

Wie bereits im ersten Teil erwähnt, wurden cytotoxische Antikörper nur bei einer geringen Anzahl von Patienten festgestellt. Auffällig ist jedoch, daß alle fünf Patienten, bei denen cytotoxische Antikörper unmittelbar präoperativ nachweisbar waren, ein primäres Transplantatver-

sagen aufwiesen.

Es ist daher nicht auszuschließen, daß präoperative cytotoxische Antikörper zu einer immunologisch induzierten akuten tubulären Nekrose führen, wie sie von FLANIGAN et al. (28) und POPOVITZER et al. (78) beschrieben wurde.

b) Präoperative Bluttransfusionen

Für die tendenziell erhöhte Anzahl präoperativer Bluttransfusionen bei Patienten mit langer postoperativer Hämodialyse-Dauer können zwei Erklärungen angeführt werden: 1. Patienten mit langer postoperativer Hämodialyse-Dauer, wie sie vorzugsweise im zweiten Transplantationsabschnitt auftrat, erhielten regelmäßig präoperativ Bluttransfusionen. 2. Die bei diesen Patienten längere präoperative Hämodialyse-Therapie kann ebenfalls zu einer erhöhten Transfusionsfrequenz beigetragen haben. Ein kausaler Zusammenhang zwischen präoperativen Bluttransfusionen und postoperativer Transplantatfunktion erscheint daher eher unwahrscheinlich.

c) Ischämie-Zeiten

Es ist allgemein akzeptiert, daß die Ischämie-Zeiten zu einer reversiblen und z.T. irreversiblen Schädigung des Transplantates führen.

Experimentell ist die Abhängigkeit der postoperativen Transplantatfunktion von der Konservierungsdauer nachweisbar. NORLEN et al. (58) fanden an Rattennieren nach kurzen Konservierungszeiten eine weitgehend normale Transplantatfunktion, nach kalten Ischämie-Zeiten von mehr als 12 Stunden wurden verzögerte Funktionsaufnahmen und oligurische Zustände beobachtet. GRUNDMANN et al. (31) konnten eine progrediente Abnahme der postoperativen Nierenfunktion mit zunehmender kalter Ischämie-Zeit nachweisen.

Klinisch sind diese Ergebnisse oft nicht reproduzierbar. So fanden CHO et al. (14), SANTIAGO-DELPIN et al. (86), HANSEN et al. (35) und WHITTAKER et al. (104) keine Beziehung zwischen postoperativer Transplantatfunktion und der vorausgegangenen Konservierungsdauer.

Für die Diskrepanz zwischen Experiment und Klinik lassen sich mehrere Gründe anführen. Das Ausmaß der Transplantatschädigung durch die Ischämie-Zeit hängt nicht nur von deren absoluter Dauer ab, sondern

auch von der Konservierungsmethode. In Europa wird die hypotherme Lagerung nach initialer Perfusion (Cold Storage) bevorzugt. Mit dieser Methode sind experimentell Konservierungszeiten bis zu 48 h möglich, wobei in der Praxis 24-36 h selten überschritten werden. Gelegentlich treten jedoch auch Konservierungszeiten bis zu 60 h auf. In Nordamerika wird zur Konservierung von Nierentransplantaten überwiegend die hypotherme Dauerperfusion verwendet, die Konservierungszeiten bis zu 96 h ermöglicht, in der klinischen Anwendung werden 72 h jedoch selten überschritten (56).

Eine Beeinträchtigung der Transplantatfunktion ist vor allem im Grenzbereich der jeweiligen Konservierungsmethode zu erwarten. In den oben zitierten Studien von HANSEN und WHITTAKER lagen die kalten Ischämie-Zeiten für die hypotherme Lagerung mit weniger als 10 h in einem günstigen Bereich, so daß die Schädigung des Transplantates durch die Konservierungsdauer möglicherweise gering war.

Nach Experimenten von GRUNDMANN et al. (31) ist der postoperative Funktionsverlust nach maschineller Dauerperfusion wesentlich geringer als nach hypothermer Lagerung, eine maschinelle Perfusion von 72 h entspricht einer hypothermen Lagerung von etwa 12 h. In den zitierten Studien wurden relativ kurze Konservierungszeiten benötigt, bei SANTIAGO-DELPIN maximal 33 h, bei WHITTAKER 20 h. Dies würde einer hypothermen Lagerung von weniger als 4 h entsprechen, so daß auch für diese Studien keine wesentliche Einschränkung der postoperativen Transplantatfunktion durch die Konservierung zu erwarten war.

Kurze kalte Ischämie-Zeiten dürften somit ein wesentlicher Grund dafür sein, daß klinisch häufig keine Abhängigkeit der postoperativen Transplantatfunktion von der Konservierungsdauer nachweisbar ist.

In der vorliegenden Untersuchung traten längere mittlere kalte Ischämie-Zeiten (Cold Storage) von 19,5 h auf (Minimum: 2,5 h - Maximum: 49,5 h), so daß in diesem Patientenkollektiv eher mit einer konservierungsbedingten Einschränkung der postoperativen Transplantatfunktion gerechnet werden mußte.

Als Ursache des primären Transplantatversagens wird allgemein eine ischämische Schädigung angenommen, die jedoch ihrerseits eine Reihe von Ursachen haben kann. Hierzu zählen die prämortale Nierenfunktion des Spenders, Vasospasmen in der agonalen Phase, die warme Ischämie-

Zeit bei Entnahme und Implantation des Transplantates und letztlich die kalte Ischämie-Zeit. Die multifaktorielle Genese des primären Transplantatversagens hat zur Folge, daß diese Komplikation nicht nur nach besonders langen kalten Ischämie-Zeiten auftritt, sondern bereits nach relativ kurzer Konservierungsdauer zu beobachten ist. Dieses trifft in der vorliegenden Untersuchung vor allem für die Patienten mit primärem Transplantatversagen im ersten Zeitabschnitt zu, die mit einer mittleren kalten Ischämie-Zeit von 14 h die kürzesten Konservierungszeiten der in Tab. F13, S.62 untersuchten Patientengruppen aufwiesen. Für diese Patienten müssen bevorzugt nicht-konservierungsbedingte Ursachen für das primäre Transplantatversagen verantwortlich gemacht werden.

Durch eine Reihe von Untersuchungen wurde bestätigt, daß der Zusammenhang zwischen Konservierungsdauer und postoperativer Transplantatfunktion durch andere Faktoren wesentlich beeinflußt wird.

So konnten BELZER et al. (6) nachweisen, daß durch Einführung einer vasodilatatorischen Therapie die Häufigkeit einer akuten tubulären Nekrose trotz Zunahme der kalten Ischämie-Zeit verringert wurde. GRUNDMANN (31), der experimentell einen deutlichen Rückgang der postoperativen Transplantatfunktion mit zunehmender warmer Ischämie-Zeit fand, vertritt die Meinung, daß eine Konservierungsdauer von 12 h bei einer vorausgegangenen warmen Ischämie-Zeit von 15 Minuten nicht überschritten werden sollte, wenn man noch eine primäre Transplantatfunktion erzielen will. Ähnliche Angaben finden sich in einer Arbeit von DREIKORN (21).

Wird bei der Auswertung die unterschiedliche Genese der akuten tubulären Nekrose nicht berücksichtigt, kann die Beziehung zwischen kalter Ischämie-Zeit und postoperativer Transplantatfunktion oft nicht nachgewiesen werden. Auch in der vorliegenden Untersuchung ließen sich keine unterschiedlichen kalten Ischämie-Zeiten zwischen Patienten mit primärer und sekundärer Transplantatfunktion feststellen.

Die fehlende Nachweisbarkeit zwischen beiden Parametern hat in den letzten Jahren zu einer Tolerierung deutlich längerer Konservierungszeiten geführt. In der vorliegenden Untersuchung kam es vom ersten zum zweiten Zeitabschnitt zu einer signifikanten Zunahme der kalten Ischämie-Zeit von durchschnittlich 16 auf 22 h. Gleichzeitig nahm die Häu-

figkeit des primären Transplantatversagens von 44% auf 72% signifikant zu.

Da die Entnahme- und Konservierungstechnik während des gesamten Beobachtungszeitraums weitgehend konstant blieb, ist eine ursächliche Beziehung zwischen Konservierungsdauer und postoperativer Transplantatfunktion wahrscheinlich.

Dieses Ergebnis ist mit einer Untersuchung von CLARK et al. (16) vergleichbar, in der mit Zunahme der kalten Ischämie-Zeit (Cold Storage) von weniger als 4 auf mehr als 10 h die Häufigkeit des primären Transplantatversagens von 7% auf 27% anstieg.

Auch die postoperative Hämodialyse-Dauer zeigte eine Abhängigkeit von der kalten Ischämie-Zeit, wie die lineare Korrelation zwischen Patienten mit einer Hämodialyse-Dauer zwischen 4 und 30 Tagen und den zugehörigen Konservierungszeiten zeigte. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Erholungsdauer zusätzlich noch durch postoperative Parameter modifiziert wurde, so daß die Korrelation zwar hoch signifikant, jedoch bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,5$ relativ locker ausfiel.

Überraschend gering ist in der vorliegenden Untersuchung der Einfluß der warmen Ischämie-Zeit auf die postoperative Transplantatfunktion. Gleiche Ergebnisse fanden sich in Untersuchungen von BELZER et al. (8), ANDERSON et al. (1), SY et al. (98), WHITTAKER et al. (104) und HANSEN et al. (35). Hingegen beobachteten CLARK et al. (16), FLANIGAN et al. (28) und SANTIAGO-DELPIN et al. (86) eine Abhängigkeit der postoperativen Transplantatfunktion von der warmen Ischämie-Zeit.

Die große Variationsbreite der warmen Ischämie-Zeit in diesem Patientenkollektiv (Minimum: 5 min - Maximum: 88 min) sowie die Tatsache, daß 10% der Patienten mit primärer Funktion eine warme Ischämie-Zeit von mehr als 40 Minuten aufwiesen, läßt mehrere Deutungen zu: 1. Die Messung der warmen Ischämie-Zeit als Summe aus Anastomosenzeit und Dauer bei der Transplantatentnahme ist nicht exakt genug. Insbesondere bei Spendern, die prä mortal eine wenig stabile Kreislauffunktion aufweisen, oder bei Entnahme der Niere nach eingetretenem Herzstillstand ist es schwierig, den exakten Beginn der ischämischen Schädigung festzulegen. 2. Möglicherweise ist der Einfluß der warmen Ischämie-Zeit innerhalb gewisser Grenzen bedeutungslos. Insbesondere in den Studien

von BELZER und WHITTAKER finden sich Hinweise, daß warme Ischämie-Zeiten bis zu einer Stunde keine nachweisbaren Effekte auf die Transplantatfunktion haben. 3. Denkbar ist jedoch auch, daß längere warme Ischämie-Zeiten durch kurze kalte Ischämie-Zeiten kompensiert werden können, so daß sich für den Nachweis des Zusammenhangs zwischen warmer Ischämie-Zeit und postoperativer Transplantatfunktion ähnliche Schwierigkeiten ergeben wie für die kalte Ischämie-Zeit.

d) Postoperative Parameter

Während präoperative Parameter vor allem über die Art der Funktionsaufnahme entscheiden, ist eine Modifikation der anschließenden Hämodialyse-Dauer bei sekundärer Funktionsaufnahme durch postoperative Parameter als wahrscheinlich anzusehen.

In diesem Zusammenhang wurden die Häufigkeit postoperativer Komplikationen, Infektionen und Rejektionen während der Hämodialyse-Dauer untersucht.

Postoperative Komplikationen traten bei Patienten mit einer längeren Hämodialyse-Dauer signifikant häufiger auf als nach primärer Funktionsaufnahme. Da die Beobachtungszeit beider Patientengruppen vergleichbar war, ist eine erhöhte Anfälligkeit bei hämodialysepflichtigen Patienten wahrscheinlich. Inwieweit derartige Komplikationen zu einer Verlängerung der postoperativen Hämodialyse beitragen, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht beurteilt werden.

Problematisch ist hingegen die Beurteilung der signifikanten Zunahme von Infektions- und Rejektionszahlen mit steigenden Hämodialyse-Zeiten, da die Häufigkeit beider Parameter wesentlich vom Beobachtungszeitraum abhängt. Insbesondere für Harnwegsinfektionen, die nahezu 50% der postoperativen Infektionen nach primärem Transplantatversagen ausmachten, ist eine zunehmende Häufigkeit für Patienten mit sistierendem Urinvolumen und gleichzeitiger Immunsuppression in Abhängigkeit von der Hämodialyse-Dauer naheliegend. Aus der Tatsache, daß diese Infektion bei 78% der Patienten mit einer Hämodialyse-Dauer von mehr als 20 Tagen auftrat, kann daher nicht geschlossen werden, daß diese Infektion ursächlich zu einer langen postoperativen Hämodialyse-Dauer beitrug. Dennoch ist es nicht auszuschließen, daß Infektionen direkt oder z.B. über die Auslösung von Rejektionen (92) (s. Teil III) zu einer weite-

ren Transplantatschädigung mit verlängerten postoperativen Erholungszeiten führen.

Auch die Rejektionshäufigkeit steigt mit zunehmender Beobachtungsdauer. Patienten mit langer Hämodialyse-Dauer wiesen dementsprechend signifikant häufiger Rejektionen auf als Patienten mit kurzer Hämodialyse. Die Frage ist daher, ob Rejektionen ursächlich zu einer Verlängerung der postoperativen Hämodialyse-Dauer beitragen.

Folgende Gründe sprechen dafür, daß Rejektionen einen direkten Einfluß auf die Dauer des postoperativen Transplantatversagens haben:

1. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme kam es während der Hämodialyse-Dauer zu einem Anstieg des Urinvolumens. Eine endgültige Erholung der Nierenfunktion wurde jedoch durch eine gleichzeitig einsetzende Rejektion vereitelt, die zu einem erneuten Rückgang des Urinvolumens führte. Eine derartige rejektionsbedingte Verzögerung der Funktionsaufnahme konnte deshalb nur bei einem Teil der Patienten beobachtet werden, weil es entweder schon vor Erholung der exkretorischen Funktion zu einer Rejektion gekommen und eine Veränderung des ohnehin meist geringen Urinvolumens nicht erkennbar war, oder die Rejektion setzte erst nach vollständiger Erholung der Transplantatfunktion ein.

2. Durch das frühe Auftreten der ersten Rejektion im zweiten Transplantationsintervall nahm die Wahrscheinlichkeit zu, daß diese Rejektion auf eine noch nicht funktionierende Niere traf.

Somit ist es denkbar, daß einerseits die Verlängerung der kalten Ischämie-Zeit, die als präoperativer Parameter zur Ätiologie des primären Transplantatversagens beitragen kann, zu einer Zunahme der Häufigkeit dieser Komplikation im zweiten Transplantationsintervall führte, daß aber gleichzeitig das frühere Auftreten der ersten Rejektion eine Verlängerung der postoperativen Hämodialyse-Dauer bewirkte und außerdem die Voraussetzung dafür war, daß auch zweite und dritte Rejektionen noch während der postoperativen Hämodialyse auftreten konnten. Der Anteil dieser (zweiten und dritten) Rejektionen nahm von 7% bei Patienten mit einer Hämodialyse-Dauer unter 20 Tagen auf 39% bei längerer Hämodialyse signifikant zu.

Möglicherweise kommt es durch Rejektionen zu einer erneuten Schädigung des Transplantates. Hierfür sprechen Beobachtungen von FLANIGAN et al.

(28), der immunologisch induzierte, akute tubuläre Nekrosen beobachtet hat.

Eine andauernde Schädigung des Transplantates durch Rejektionen während der postoperativen Hämodialyse war zum Zeitpunkt der Funktionsaufnahme nicht mehr feststellbar. Patienten mit Rejektionen wiesen einen vergleichbaren Serum-Kreatinin-Abfall und ein mit der Gruppe ohne Rejektionen weitgehend identisches minimales Kreatinin i.S. auf. Auch die Kreatinin-Clearance zeigte keine Unterschiede.

B. Erholung der Transplantatfunktion

Bei Patienten mit niedrigen postoperativen Retikulozyten- ($< 15\%$) und Hb-Werten ($< 7\text{ g/100 ml}$) und einem niedrigen Urinvolumen ($< 500\text{ ml/d}$) ist mit einem längerfristigen Funktionsverlust des Transplantates zu rechnen. Für keinen dieser Parameter ließen sich jedoch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der postoperativen Hämodialyse-Dauer finden.

a) Szintigramme

Die Ergebnisse der Szintigramme lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Wird postoperativ trotz fehlender Funktion eine gute Perfusion des transplantierten Organs festgestellt (81%), so ist ein reversibles Transplantatversagen wahrscheinlich. Auch bei zwischenzeitlicher Verschlechterung der Durchblutung kommt es unter diesen Umständen in 96% zu einer Funktionsaufnahme. Nur 2 Patienten (4%) verloren ihr Transplantat vor Funktionsaufnahme durch Rejektionen. In diesen Fällen konnte zwar eine verminderte Perfusion szintigraphisch nachgewiesen werden (Abnahme von Grad III = gute Perfusion auf Grad II = mittelmäßige Perfusion), zur endgültigen Diagnose war jedoch eine Biopsie notwendig.

Eingeschränkte Perfusionsverhältnisse bei fehlender Funktion korrelieren mit der anschließenden Hämodialyse-Dauer. Zum Ausschluß eines irreversiblen Transplantatversagens ist in diesen Fällen eine invasive Diagnostik (z.B. Nierenarterienangiographie) notwendig, mit einer mechanischen Ursache für das Transplantatversagen muß unter diesen Umständen in 18% gerechnet werden.

Damit kommt dem unmittelbar postoperativ erstellten Szintigramm die Aufgabe zu, ein irreversibles Transplantatversagen auszuschließen. Bei schlechter Perfusion ist eine weitere ätiologische Abklärung notwendig.

KJELLSTRAND et al. (42) fanden bei Patienten mit einer akuten tubulären Nekrose in 88% eine normale Anreicherung der Niere mit ^{131}J -Hippuran, was weitgehend mit den Ergebnissen dieser Untersuchung übereinstimmt, die auf $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nieren-Sequenz-Szintigrammen beruhten.

Es ist verschiedentlich darauf hingewiesen worden, daß es im Zusammenhang mit einer akuten tubulären Nekrose nur zu einer geringfügigen Einschränkung der Nierendurchblutung kommt (37, 46, 87), was durch eine Aufhebung der Korrelation zwischen Durchblutung und Nierenfunktion erklärbar wäre (87). Der niedrige Prozentsatz, in dem eine Abnahme der Transplantatperfusion in dieser Arbeit gefunden wurde, ist somit nicht Überraschend.

Außerdem konnte gezeigt werden, daß es unmittelbar postoperativ zu einer vermehrten Nierendurchblutung kommt, die ein zweifaches der Norm erreichen und 12-36 h anhalten kann (37), so daß postoperative Szintigramme in dieser Phase eine falsch-normale Perfusion vortäuschen können.

In der postoperativen Verlaufskontrolle konnte nur bei 14% aller Patienten mit zwischenzeitlich verminderter Perfusion und bei 5% aller Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme eine Zunahme der Durchblutung vor Funktionsaufnahme beobachtet werden.

Außer den oben genannten Gründen müssen hier die grobe Quantifizierung der Perfusion von I bis III, die für derartig geringgradige Differenzen nicht ausreicht, und die zu geringe Untersuchungsfrequenz (1 / Woche) berücksichtigt werden. HOLLENBERG et al. (37) führten zum Nachweis von Perfusionsänderungen vor Funktionsaufnahme mehrmals täglich Untersuchungen mit ^{133}Xe durch, welches eine wesentlich sensitivere Methode darstellt (87). Mit dieser Methode konnte schon vor Einsetzen einer Diurese eine Perfusionszunahme beobachtet werden, die allerdings nicht kontinuierlich verlief, sondern sich darin äußerte, daß die Perfusion bei häufigen Untersuchungen in einem zunehmenden Prozentsatz normal ausfiel.

Zur vorzeitigen Bestimmung der Funktionsaufnahme wäre somit eine

wesentlich größere Untersuchungsfrequenz notwendig, die in Anbetracht dessen, daß nur 2 von 48 Patienten mit guter postoperativer Perfusion ihr Transplantat vorzeitig verlieren, unverhältnismäßig erscheint.

b) Retikulozyten- und Hb-Wert-Änderungen

Auf der Suche nach geeigneten Parametern für eine Verlaufskontrolle während der postoperativen Hämodialyse-Dauer wurden zusätzlich Retikulozyten- und Hb-Wert-Änderungen untersucht.

Nur bei längerer Hämodialyse-Dauer (über 20 Tage) war ein Anstieg der Retikulozyten (über 15 %) schon deutlich vor dem Zeitpunkt der Funktionsaufnahme zu beobachten. Zu einem Anstieg der Hb-Werte kam es in der Mehrzahl der Fälle erst nach Absetzen der Hämodialyse.

Grundsätzlich erfolgte, vergleichbar mit Beobachtungen von FAROOKI et al. (24), in der Mehrzahl der Fälle ein Retikulozyten-Anstieg auf mittlere Werte über 50 % nach Transplantation. Fraglich ist jedoch, ob eine endokrinologische Erholung der exkretorischen Funktionsaufnahme vorausgehen kann.

Die Menge des gebildeten erythropoetischen Faktors wird im allgemeinen von der Nierenmasse, nicht aber von der exkretorischen Funktion abhängig gemacht (103). Trotzdem muß angenommen werden, daß die ischämische Schädigung, die zur akuten tubulären Nekrose führt, auch einen endokrinen Funktionsverlust nach sich zieht. Mit mittleren postoperativen Werten von 15 % war die Retikulozytenzahl bei Patienten mit primärem Transplantatversagen signifikant niedriger als nach sofortiger Funktionsaufnahme, lag jedoch auch hier auffälligerweise im oberen Normalbereich. Häufig erfolgte anschließend ein Abfall der Retikulozytenzahl.

Die Abb. F13 zeigt exemplarisch den Verlauf der Retikulozyten-Werte eines Patienten mit einer postoperativen Hämodialyse-Dauer von 67 Tagen. Nach anfänglich hohen postoperativen Werten von 17 % kam es zu einem Abfall auf unter 5 %, bereits vier Wochen vor Funktionsaufnahme konnte jedoch ein erneuter Retikulozyten-Anstieg beobachtet werden. Eine signifikante Zunahme des Urinvolumens erfolgte dagegen erst 10 Tage vor Erreichen einer lebenserhaltenden Transplantatfunktion (Dialyseende).

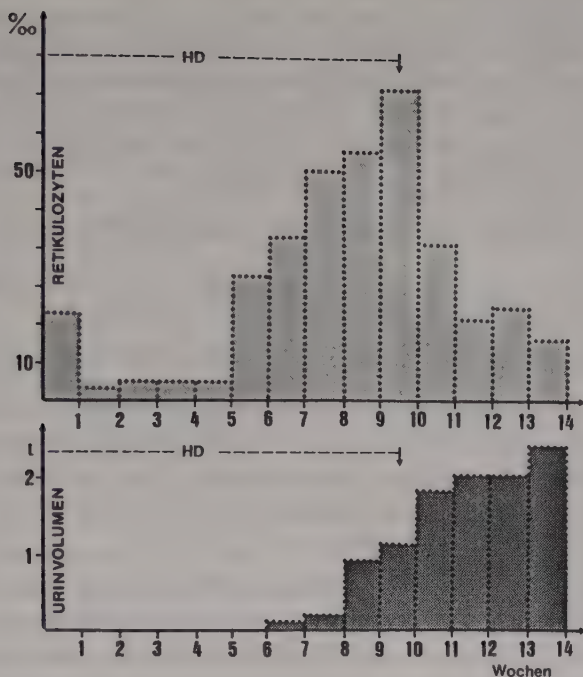


Abb. F13: Verhalten der Retikulozyten-Werte während der postoperativen Hämodialyse-Dauer (HD) im Verhältnis zum Urinvolumen bei einem Patienten mit 67-tägiger Oligurie nach Nierentransplantation und anschließender Funktionsaufnahme des Transplantats.

Unklar ist, ob die relativ hohen postoperativen Retikulozyten-Werte bereits eine Leistung der transplantierten Niere darstellen oder ob akute Blutverluste während der Transplantation zu einer stärkeren Stimulierung der extrarenalen Erythropoetinbildung geführt haben.

Die vorliegenden Daten sprechen für eine Erholung der endokrinen Funktion vor Erreichen einer lebenserhaltenden Transplantatfunktion bei langer postoperativer Hämodialyse-Dauer (mehr als 20 Tage). In diesem Fall können steigende Retikulozyten-Werte als Indikator der Funktionsaufnahme vorausgehen.

C. Einflüsse auf die Transplantatüberlebensrate

Ein primäres Transplantatversagen legt die Vermutung nahe, daß es während der Entnahme-, Konservierungs- und/oder Operationsphase zu einer umfangreichen, möglicherweise irreversiblen Schädigung des Transplantates gekommen ist. Damit stellt sich die Frage nach der Qualität eines derartig vorgeschädigten Transplantates.

Zur Beurteilung dieser Frage werden im wesentlichen zwei Methoden angewandt:

1. Die Überprüfung der Transplantatfunktion mit einer z.T. recht aufwendigen Funktionsdiagnostik und
2. die Feststellung der kumulativen Transplantatüberlebensrate.

HANSEN et al. (35) fanden bei Patienten mit primärem Transplantatversagen eine deutliche Verschlechterung der Kreatinin-Clearance, DAVISON et al. (20) bestätigten diese Ergebnisse durch Bestimmung der Inulin-Clearance. Sie wiesen außerdem tubuläre Defekte bei der Glucose-Ausscheidung und -Resorption nach.

Die Bedeutung derartiger Funktionsausfälle ist jedoch unklar. Klinische Verläufe nach akuten Nierenversagen aus anderen Ursachen zeigen, daß eine Erholung bis zu 12 Monaten nach dem auslösenden Ereignis erfolgen kann, was den Wert von Untersuchungen vor diesem Zeitpunkt einschränkt. Außerdem haben die oft nachweisbaren Defekte meist keinen Krankheitswert.

Auch in der vorliegenden Arbeit ließen sich Hinweise für eine Einschränkung der Transplantatfunktion nach einer akuten tubulären Nekrose finden.

Obwohl Patienten mit primärem Transplantatversagen am Tag der Funktionsaufnahme bereits geringere Serum-Kreatinin-Konzentrationen aufwiesen als Patienten mit sofortiger Funktionsaufnahme, wurden Serum-Kreatinin-Konzentrationen unter 200 $\mu\text{mol/l}$ signifikant später erreicht. Diese glomeruläre Funktionseinschränkung führte insbesondere bei Patienten mit langer postoperativer Hämodialyse-Dauer zu einer signifikant verzögerten Ausscheidung größerer Kreatinin-Mengen (über 15 mmol/d).

Die Elektrolyt-Ausscheidung der Patienten mit einer Oligurie von über 20 Tagen wies hingegen zum Zeitpunkt der Funktionsaufnahme bereits

weitgehend normale Charakteristika auf. Mit zunehmender postoperativer Hämodialyse-Dauer kam es zur Abnahme der Kalium- und zum Anstieg der Natrium-Konzentration im Urin, so daß bei diesen Patienten das Ausscheidungsverhältnis Natrium/Kalium-Urinmenge mit 2,5 bereits normalwertig war.

Auch die nach langer Hämodialyse-Dauer seltener auftretende Polyurie spricht für eine weitgehende Restitution der tubulären Funktion, eine reduzierte GFR und damit glomeruläre Funktionseinschränkung könnten jedoch ebenfalls eine Rolle spielen.

Niedrige postoperative Retikulozyten-Werte und hohe maximale Retikulozyten-Werte in der Frühphase gehen mit einer tendenziell besseren Transplantatüberlebensrate einher. Eine mögliche Erklärung für die widersprüchliche Korrelation zwischen erythropoetischer Aktivität und Transplantatüberlebensrate findet sich bei MIRAND et al. (52), der bei Experimenten mit Rhesus-Affen immer dann eine vermehrte erythropoetische Aktivität nach Transplantation beobachtete, wenn es zu einer umfangreichen ischämischen Schädigung des Transplantates gekommen war. Maximale Aktivitäten traten nach Infarzierung des Transplantates auf. Möglicherweise kommt es bei Untergang des Organgewebes zu einer verstärkten Freisetzung präformierten Erythropoetins bzw. des renalen erythropoetischen Faktors unabhängig von der Vitalität des Transplantates (Dies wäre eine weitere Erklärung für die postoperativ erhöhten Retikulozyten-Werte.). In der weiteren postoperativen Phase beeinflußt möglicherweise die erhaltene Organmasse den Umfang der erythropoetischen Aktivität, so daß es hier zu einer Umkehrung der Verhältnisse kommt: Hohe maximale Retikulozyten-Werte sprechen für ein weitgehend erhaltenes Transplantatgewebe und korrelieren daher positiv mit einer verbesserten Transplantatüberlebensrate.

Die Darstellung der Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit von der maximal nach Funktionsaufnahme erreichten Kreatinin-Clearance zeigte, daß funktionelle Parameter der Frühphase für das längerfristige Ergebnis nur eine geringe Bedeutung haben.

So wiesen Patienten mit einer postoperativen Kreatinin-Clearance von mehr als 80 ml/min in den ersten Monaten eine tendenziell bessere Transplantatüberlebensrate auf als Patienten mit einer postoperativen

Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min, bereits nach 12 Monaten kam es jedoch zu einer weitgehenden Annäherung beider Verläufe.

Eine gute Transplantatfunktion unmittelbar nach Funktionsaufnahme zeigt zwar, daß die vorausgegangenen ischämischen und immunologischen Schäden begrenzt waren, das längerfristige Transplantatüberleben hängt jedoch wesentlich von der Entwicklung einer dauerhaften Immuntoleranz ab.

Trotz der Hinweise auf eine glomeruläre Funktionseinschränkung nach sekundärer Funktionsaufnahme konnte eine Verschlechterung der Transplantatüberlebensrate durch eine akute tubuläre Nekrose in der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden, Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme wiesen sogar tendenziell bessere Ergebnisse auf als Patienten mit primärer Funktionsaufnahme.

Möglicherweise ist auch das primäre Transplantatversagen in gewisser Hinsicht als funktioneller Parameter der Frühphase zu betrachten, dem für das längerfristige Ergebnis nur begrenzte Bedeutung zukommt.

In der Literatur wird der Einfluß der akuten tubulären Nekrose auf die Transplantatüberlebensrate sehr unterschiedlich beurteilt. Während KJELLSTRAND et al. (43) und BROPHY et al. (10) die hier gefundenen Ergebnisse bestätigen, wurden von CHO et al. (14), ANDERSON et al. (1), SCHOLZ et al. (88), SEIM et al. (89), OPELZ et al. (63) und WHITTAKER et al. (104) eine verringerte Transplantatüberlebensrate nach primärem Transplantatversagen beschrieben.

Bei Überprüfung der Bedeutung der akuten tubulären Nekrose anhand der Transplantatüberlebensrate treten einige z.T. wenig beachtete Probleme auf:

1. Die Definition des primären Transplantatversagens bzw. der sekundären Funktionsaufnahme. Oftmals wird eine sofortige Urinproduktion nach Anastomosierung als primäre Funktionsaufnahme gewertet, alle übrigen Patienten der Vergleichsgruppe zugeordnet. Da hier nicht-oligurische Verläufe der akuten tubulären Nekrose keine Berücksichtigung finden, wurde in der vorliegenden Arbeit die Notwendigkeit zur fortgesetzten Hämodialyse für die Diagnose eines primären Transplantatversagens gefordert.

2. Der Ausschluß von Patienten. Nicht alle Patienten mit fehlender

Funktionsaufnahme weisen eine akute tubuläre Nekrose auf. Abzugrenzen sind insbesondere hyperakute Rejektionen und mechanische Ursachen. Will man den Einfluß der akuten tubulären Nekrose auf die Transplantatüberlebensrate untersuchen, so müssen diese Patienten ausgeschlossen werden, da ihre Einbeziehung zu einem ungerechtfertigt schlechten Abschneiden der Gruppe mit akuter tubulärer Nekrose führen würde.

In den Arbeiten von CHO, SCHOLZ, SEIM und OPELZ wurden keine Ausschlüsse vorgenommen. Damit ist eine Aussage über die Prognose des Transplantates nach akuter tubulärer Nekrose jedoch nur noch bedingt möglich und die Vergleichbarkeit der Studien wesentlich erschwert.

3. Die Auswertung. Bei einer Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne primäre Funktion sind häufig die Grundvoraussetzungen für einen statistischen Vergleich, nämlich Struktur-, Beobachtungs- und Repräsentationsgleichheit, nur bedingt erfüllt. Insbesondere unterschiedliche prä- und postoperative Behandlungsmethoden innerhalb des Gesamtkollektivs, die ihrerseits einen Einfluß auf die Transplantatüberlebensrate haben, können zu fehlerhaften Ergebnissen führen.

Die Zunahme des primären Transplantatversagens im zweiten Zeitabschnitt dieser Untersuchung und die gleichzeitige Verbesserung der Transplantatüberlebensraten in diesem Zeitraum (s. Teil I, S. 17) machte es notwendig, den Einfluß der akuten tubulären Nekrose innerhalb dieser Patientengruppe (Nr. 55-108) allein zu überprüfen. Hierbei zeigte sich, daß auch für diesen Zeitabschnitt, in dem prä- und postoperative Behandlungsmethoden weitgehend konstant blieben, Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme tendenziell besser abschnitten. Damit kann die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß Patienten mit einem primären Transplantatversagen nur deshalb nicht schlechter abschnitten als Patienten mit sofortiger Funktion, weil sie überwiegend zu einem späteren Zeitpunkt transplantiert wurden.

Zum Ausschluß der Möglichkeit, daß eine akute tubuläre Nekrose zwar nicht zu einer reduzierten Transplantatüberlebensrate, wohl aber zu einer Beeinträchtigung der qualitativen Transplantatfunktion führt, wurde die Zeitdauer der Transplantatfunktion mit einer Serum-Kreatinin-Konzentration unter $110 \mu\text{mol/l}$ bestimmt.

Dabei fand sich nach primärer und sekundärer Funktionsaufnahme ein etwa gleich großer Prozentsatz von Patienten, die eine derartige Funk-

tionsqualität weniger als einen Monat aufrechterhalten konnten (s. Abb. F7, S. 57). Der weitere Verlauf der Transplantatfunktionsraten war weitgehend identisch, eine qualitative Einbuße der Transplantatfunktion konnte bei Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme nicht festgestellt werden. Bei Ausschluß aller Patienten, die nie eine Serum-Kreatinin-Konzentration von $110 \mu\text{mol/l}$ erreichten, schnitten Patienten mit einer sekundären Funktionsaufnahme insbesondere in den ersten 12 Monaten nach Transplantation signifikant besser ab. Da Frühkomplikationen mit Transplantatverlust und erste Rejektionen bei diesen Patienten noch in die postoperative Hämodialyse-Phase fielen, lag bei Erreichen von Serum-Kreatinin-Konzentrationen unter $110 \mu\text{mol/l}$ bereits eine stabilere Transplantatfunktion vor. Bei Patienten mit primärer Funktionsaufnahme hatten gute Serum-Kreatinin-Konzentrationen in der Frühphase hingegen eine geringere prognostische Bedeutung.

Das besonders schlechte Abschneiden der Patienten mit einer kurzen postoperativen Hämodialyse-Dauer, deren Transplantatüberlebensrate auch nach Ausschluß von Patienten mit Transplantatverlust aus nicht-immunologischen Gründen signifikant schlechter ausfiel als nach primärer Funktionsaufnahme, ist im wesentlichen auf den frühen Transplantationszeitpunkt dieser Patienten zurückzuführen und damit auf fehlende präoperative Bluttransfusionen, eine hohe postoperative Steroid-Behandlung und eine geringere Erfahrung in der Diagnose von Rejektionen bei anurischen Transplantaten.

Eine Abhängigkeit der Transplantatüberlebensrate von der Dauer der postoperativen Hämodialyse konnte im übrigen nicht festgestellt werden. Diese Ergebnisse werden durch eine Untersuchung von ANDERSON et al. (1) bestätigt, SCHOLZ et al. (88) fanden hingegen abnehmende Transplantatüberlebensraten mit zunehmender postoperativer Hämodialyse-Dauer. Ein Grund für dieses abweichende Ergebnis kann die Zunahme schwerer Infektionen sein, die in der Untersuchung von SCHOLZ mit zunehmender Hämodialyse-Dauer vor allem zu einer Abnahme der Patientenüberlebensrate führten. In der vorliegenden Arbeit führten Infektionen während der Hämodialyse-Dauer nur in einem Fall zum Tode.

Ein Vergleich zwischen dem ersten und zweiten Zeitabschnitt zeigte, daß die im ersten Teil beschriebene Zunahme der Transplantatüberlebens-

raten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Transplantation durch eine verlängerte Transplantatüberlebensrate nach sekundärer Funktionsaufnahme zustande kam. Drei Veränderungen konnten zwischen Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme im ersten und zweiten Zeitabschnitt festgestellt werden. Die Patienten des zweiten Zeitabschnittes erhielten signifikant häufiger präoperative Bluttransfusionen und seltener ein Transplantat von einem Spender der Blutgruppe Null, wenn die eigene Blutgruppe von Null verschieden war. Zusätzlich traten postoperative Komplikationen bei Patienten des zweiten Zeitabschnittes signifikant seltener auf.

Da auch für Patienten mit primärer Funktion die Häufigkeit präoperativer Bluttransfusionen im zweiten Zeitabschnitt signifikant zunahm, ohne daß es jedoch zu einer Veränderung der Transplantatüberlebensraten gekommen wäre, muß der Abnahme postoperativer Komplikationen eine wesentliche Bedeutung zugemessen werden. Vor allem die zunehmende Erfahrung mit postoperativ anurischen Patienten, die Erkennung von Rejektionen bei sistierender exkretorischer Funktion und die Diagnose anderer Ursachen des primären Transplantatversagens als die akute tubuläre Nekrose sind wohl die wesentlichen Gründe für das bessere Abschneiden der Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme des zweiten Zeitabschnittes.

Bemerkenswert ist, daß bei allen Patientengruppen der Tab. F12/F13 die erste Rejektion um den 7. postoperativen Tag (Median) begann, mit Ausnahme der Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme des ersten Zeitabschnittes. Diese Patienten rejezierten im Mittel erst am 23. postoperativen Tag zum ersten Mal. Denkbar ist, daß bei diesen Patienten die erste Rejektion aufgrund der sistierenden Transplantatfunktion übersehen wurde. Wie im dritten Teil der Arbeit gezeigt wird, waren Rejektionen, die erstmalig nach dem 14. postoperativen Tag erkannt und behandelt wurden, von einer signifikant schlechteren Transplantatüberlebensrate begleitet.

Erstaunlich ist aber auch, daß im zweiten Zeitabschnitt Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme tendenziell besser abschnitten als Patienten mit sofortiger Funktion. Da bei diesen Patienten mit primärer Funktion die erste Rejektion durchschnittlich einen Tag früher erkannt und behandelt wurde, stellt sich die Frage nach dem optimalen

Behandlungsbeginn einer Rejektion. Im dritten Teil der Arbeit finden sich Hinweise darauf, daß ein verzögerter Behandlungsbeginn eine positive Auswirkung auf die Transplantatüberlebensrate haben kann.

Teil III: Merkmale und Auswirkungen der akuten Transplantatrejektion

1. Einleitung

Die Morbidität und Mortalität von Patienten nach Nierentransplantationen hat im Vergleich zu früheren Jahren deutlich abgenommen; die Transplantatüberlebensrate hat sich eindrucksvoll verbessert. Trotzdem bleiben Rejektionen noch immer eine häufige Ursache von Funktionsverschlechterung und Funktionsverlust des Transplantates. Der Einfluß von Rejektionen und Rejektionshäufigkeit auf die Transplantatüberlebensrate ist von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht worden. Obwohl ohne Zweifel während der akuten Rejektion eine Schädigung des Transplantates erfolgt, wird das Transplantatüberleben nach akuten Rejektionen unterschiedlich beurteilt. So bestehen unter anderem auch über die Bedeutung der Rejektionshäufigkeit, des Zeitpunktes des Auftretens der Rejektion und anderer Rejektionsmerkmale verschiedene Meinungen.

Im folgenden Kapitel wird die Abhängigkeit der Rejektionshäufigkeit von prä- und postoperativen Parametern, die Änderung einfacher klinisch-biochemischer Parameter während der akuten Rejektion und der Einfluß einiger ausgesuchter Merkmale der ersten akuten Rejektion und der Zahl der Rejektionen auf die kumulative Transplantatüberlebensrate untersucht.

2. Material und Methodik

Die Beschreibung von Material und Methodik ist im wesentlichen in Teil I und Teil II der vorliegenden Arbeit erfolgt.

Von den 108 ausgewerteten Patienten traten bei 97 Patienten eine oder mehrere akute Rejektionen auf. Ein Patient verlor sein Transplantat infolge einer hyperakuten Rejektion. Die Diagnose der akuten Rejektion wurde aufgrund klinischer Befunde (Palpationsbefund des Transplantates, Palpationsschmerz, Befinden des Patienten, Fieber und Gewichtszunahme) und mit Hilfe der unten aufgeführten laborchemischen Parameter gestellt. Zur Sicherung der Diagnose wurde in einigen Fällen eine Transplantatbiopsie durchgeführt. Nach gestellter Diagnose wurde dem Patienten zusätzlich zur üblichen Basismedikation an drei aufeinanderfolgenden Tagen 1 g Methyl-Prednisolon injiziert. Nur bei Nichtansprechen der Therapie wurden wei-

tere Methyl-Prednisolon-Injektionen verabreicht.

Da besonders im ersten Monat der ersten akuten Rejektion häufig in geringem zeitlichen Abstand weitere folgen, ist es notwendig, zwischen länger anhaltenden Rejektionen und zwei aufeinanderfolgenden Rejektionen zu unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit muß ein Intervall von mindestens 5 Tagen ohne Rejektionsbehandlung zwischen zwei Rejektionen liegen. Ist dies der Fall, wird von zwei unterscheidbaren Rejektionen ausgegangen.

Im folgenden Absatz werden klinisch-biochemische Parameter beschrieben, die speziell im Zusammenhang mit Rejektionen untersucht worden sind. Die Zeitpunkte der Änderung der Parameter werden auf den Beginn der Rejektionsbehandlung bezogen. Der erste Behandlungstag zählt als 1. Tag der Rejektion. Der Tag davor ist der 1. Tag vor Behandlungsbeginn, also der -1. Tag der Rejektion.

a) Rejektionsnummer

Die Rejektionen des einzelnen Patienten werden der zeitlichen Reihenfolge nach nummeriert.

b) Zeitpunkt der Rejektion

Gezählt werden die Tage nach Transplantation bis einschließlich des ersten Tages der Rejektionsbehandlung; d.h., der Zeitpunkt ist durch die Anzahl der Tage nach Transplantation festgelegt.

c) Dauer der Rejektion

Die Dauer wird in Tagen gemessen. Sie ist die Zeitspanne vom ersten Rejektionsbehandlungstag (einschließlich) bis zur Normalisierung der Parameter oder bei bleibender Funktionsverschlechterung bis zur Stabilisierung der Parameter auf einem schlechteren Niveau. Bei Rejektionen, die zum Verlust der Funktion führen, wird die Rejektionsdauer nicht bestimmt.

d) Temperaturverlauf

Der Temperaturverlauf wird während der gesamten Rejektionszeit betrachtet und in drei Schweregrade, hoch fieberhaft (über 38°C), fieberhaft (37°C - 38°C) und afebril (unter 37°C) unterteilt.

e) Gewicht

Die Änderung des Körpergewichtes während der Rejektion in kg wird als

Differenz zwischen Maximalwert während der Rejektion und Durchschnittswert vor Rejektion angegeben.

f) Blutdruck

Es wird der Zeitpunkt der Blutdruckänderung, bezogen auf den Behandlungsbeginn, bestimmt. Gewertet werden Änderungen des systolischen Blutdrucks um mindestens 20 mm Hg und/oder des diastolischen um mindestens 10 mm Hg.

g) Leukozyten

Die Leukozytenzahl wird in $10^3/\text{mm}^3$ angegeben. Es wird betrachtet, ob es vor oder während der Rejektion zu einem Anstieg, keiner Änderung oder einem Abfall kommt.

Bei den Rejektionen, bei denen es zu einem Anstieg der Leukozytenzahlen kommt, wird der Zeitpunkt des Anstiegsbeginns bestimmt. Außerdem wird, abgesehen von den Rejektionen mit einem Abfall der Leukozytenzahlen, der Maximalwert und der Zeitpunkt des Maximalwertes untersucht.

Unabhängig von Rejektionen werden über den gesamten Beobachtungszeitraum die leukopenischen Episoden mit Reduktion der Azathioprin- bzw. Cyclophosphamid-Dosis gezählt. Als eine Leukopenie gilt ein Abfall der Leukozytenzahlen unter $4000/\text{mm}^3$. Kommt es nach der Reduktion der Immunsuppressiva zur Rejektion, so wird der Zeitpunkt des Beginns der Leukopenie und der Zeitpunkt der erstmaligen Dosisreduktion, bezogen auf den Beginn der Rejektionsbehandlung, bestimmt.

h) Serum-Kreatinin-Konzentration

Als Ausgangswert für die Änderung der Serum-Kreatinin-Konzentration wird der Durchschnittswert vor Rejektion betrachtet. Der Wert, um den sich die Kreatinin-Konzentration bis zum ersten Behandlungstag ändert, der Extremwert der Kreatinin-Konzentration und sein Zeitpunkt in Tagen, bezogen auf den Behandlungsbeginn, werden bestimmt. Die Serum-Kreatinin-Konzentration wird in $\mu\text{mol/l}$ angegeben.

i) Kreatinin-Clearance

Wie bei der Serum-Kreatinin-Konzentration werden auch bei der Kreatinin-Clearance der durchschnittliche Wert vor Rejektion, der Wert, um den sich die Clearance bis zum ersten Behandlungstag geändert hat, der

Extremwert und sein Zeitpunkt bewertet. Die Kreatinin-Clearance wird in ml/min aus der Kreatininmenge im 24-Stunden-Harn und dem Mittelwert der Serum-Kreatinin-Konzentrationen zu Beginn und am Ende der Sammelperiode errechnet.

j) Urinvolumen

Das tägliche Urinvolumen wird der gleichen Betrachtung unterzogen; d.h. untersucht werden das durchschnittliche Urinvolumen vor Rejektion, das Volumen, um das es sich bis zum ersten Behandlungstag geändert hat, der Extremwert des Urinvolumens und sein Zeitpunkt. Wie üblich wird das tägliche Urinvolumen in ml/d angegeben.

k) Natriumausscheidung im Harn

Die tägliche Natriumausscheidung vor Rejektion wird mit der während der Rejektion verglichen und die Differenz in mmol/d angegeben.

l) Kaliumausscheidung im Harn

Ebenso wird die 24-Stunden-Kaliumausscheidung vor Rejektion mit der während der Rejektion verglichen und die Differenz in mmol/d angegeben.

m) Osmolarität des Harns

Betrachtet werden der Zeitpunkt der ersten Änderung der Osmolarität im 24-Stunden-Harn, bezogen auf den Behandlungsbeginn, und der Wert, um den sich die Osmolarität bis zum ersten Behandlungstag geändert hat.

n) Proteinurie

Ausgewertet wird, ob die Proteinmenge im 24-Stunden-Harn während der Rejektion im Vergleich mit den Durchschnittswerten vor Rejektion zunimmt oder sich nicht ändert. Zusätzlich wird die maximale Proteinurie während der Rejektion absolut betrachtet und in Gramm pro Tag angegeben.

o) Infektion

Infektionen, die in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Rejektion stehen, werden betrachtet. Unterschieden werden Harnwegsinfektionen, virale Infektionen, Infektionen mit Bakteriämie und Lokalinfekte.

Als Harnwegsinfekt wird der Nachweis von mehr als 10^5 Keimen pro Milliliter Mittelstrahlurin gewertet. Die Keimart wird kulturell be-

stimmt.

Eine Infektion mit Bakteriämie wird angenommen, wenn eine von mehreren Blutkulturen einen Keimnachweis erbringt.

Eine Virusinfektion wird dann angenommen, wenn ein entsprechender Anstieg des Virus-Antikörper-Titers erfolgt ist. Klinische Symptome werden nicht berücksichtigt; ein Virusnachweis erfolgt nicht. Wegen der speziellen Problematik der Cytomegalie-Infektion wird diese Virusinfektion gesondert betrachtet. Unabhängig davon, ob die Patienten einen präoperativ erhöhten Cytomegalie-Antikörper-Titer gehabt haben oder nicht, werden signifikante Titeranstiege als Virusinfektion gezählt, also auch Titeranstiege ohne klinische Symptomatik. Die Mehrzahl der Virusinfektionen erfolgt durch Viren der Herpes-Gruppe, besonders Cytomegalie-Viren.

p) Transplantat-Biopsie

Aufgrund der histologischen Bewertung werden die Rejektionen in vaskuläre und interstitielle unterteilt. Vaskuläre Rejektionen können mit oder ohne interstitielle Beteiligung einhergehen. Bei den als interstitiell bezeichneten Rejektionen spielen sich die Veränderungen nur im Interstitium ab.

q) Bewertung des Rejektionsausganges

Eine Funktionsverschlechterung aufgrund einer Rejektion wird angenommen, wenn die durchschnittliche Serum-Kreatinin-Konzentration vor Rejektion im weiteren Verlauf nicht wieder erreicht wird.

Ein Funktionsverlust des Transplantates ist eindeutig durch den Zeitpunkt bestimmt, von dem ab der Patient wieder dauerhaft dialysiert werden muß, unabhängig davon, ob die Explantation unmittelbar nach der Rejektion erfolgt ist. Gleich gewertet wird die Explantation eines möglicherweise noch funktionstüchtigen Transplantates, wenn der Zustand des Patienten eine weitere Rejektionsbehandlung nicht mehr erlaubt hat.

3. Ergebnisse

A. Rejektionshäufigkeit

Um den Einfluß prä- und postoperativer Parameter auf die Rejektionshäufigkeit zu untersuchen, wird das gesamte Patientenkollektiv in vier Gruppen unterteilt:

1. Gruppe - Patienten ohne Rejektionen
2. Gruppe - Patienten mit einer Rejektion
3. Gruppe - Patienten mit zwei Rejektionen
4. Gruppe - Patienten mit drei und mehr Rejektionen

Die erste Gruppe umfaßt 11 Patienten, die zweite Gruppe 33 Patienten, die dritte Gruppe 24 Patienten und die vierte Gruppe 35 Patienten.

a) Einfluß präoperativer Parameter auf die Rejektionshäufigkeit

Die Ausprägung der präoperativen Parameter in den vier Gruppen wird in Tabelle R1 und R2 gezeigt.

Tabelle R1 zeigt die Häufigkeit der Ausprägungen eines Merkmals im gesamten Patientengut und in den vier Patientengruppen.

Dargestellt wird, ob das Empfänger- oder Spendergeschlecht, die Übereinstimmung zwischen Empfänger- und Spendergeschlecht, die Zahl der Bluttransfusionen vor Transplantation, die Blutgruppenkompatibilität zwischen Empfänger- und Spenderblut im ABO-System und im Rh-System, die Zahl der Übereinstimmungen im HLA-System (0 - 2,3,4 Übereinstimmungen auf dem A- und B-Locus), der Titer präformierter cytotoxischer Antikörper und ein Hepatitiskontakt bei nachweisbarem Australia-Antigen oder -Antikörper zu einer unterschiedlichen Rejektionshäufigkeit führt.

Signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen bestehen in den betrachteten Parametern nicht.

Nicht vortransfundierte Patienten sind in der Gruppe ohne Rejektionen relativ häufiger als in den Gruppen mit Rejektionen; der Anteil der Patienten mit 1-3 und mehr als 3 Bluttransfusionen ist in den vier Patientengruppen etwa gleich. Signifikante Unterschiede bestehen nicht.

In drei Fällen ist die Spender-Blutgruppe B und die Empfänger-

Gesamtkollektiv	Gruppe der Patienten ohne Rejektion (Beobachtungs- wert)	Gruppe der Patienten mit 1 Rejektion (Beobachtungs- wert)	Gruppe der Patienten mit 2 Rejektionen (Beobachtungs- wert)	Gruppe der Patienten mit 3 und mehr Rejektionen (Beobachtungs- wert)
	(Erwartungswert) relativ(absolut)			
Empfängergeschlecht	m 56% (60) w 44% (46)	54% 46%	52% 48%	64% 35%
Spendergeschlecht	m 72% (66) w 28% (26)	66% 33%	69% 30%	72% 28%
Geschlechts- Übereinstimmung	ja 50% (46) nein 50% (46)	56% 44%	32% 67%	69% 31%
Anzahl der Bluttransfusionen vor Transplantation	0 17% (15) 1-3 55% (48) > 3 28% (24)	18% 54% 28%	16% 47% 37%	13% 63% 23%
ABO - System	0 → A/B/AB 16% (16) kompatibel 82% (84) A/B → AB 3% (3)	9% 90% 0%	21% 72% 6%	17% 80% 3%
Rh - System	kompatibel 61% (63) inkompatibel 39% (40)	91% 9%	58% 42%	57% 43%

Tabelle R1.: Einfluß der präoperativen Parameter auf die Rejektionshäufigkeit

(m : männlich)

(w : weiblich)

(0 → A/B/AB : Spenderblutgruppe 0 ; Empfängerblutgruppe A oder B oder AB)

(A/B → AB : Spenderblutgruppe A oder B ; Empfängerblutgruppe AB)

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tendenzielle Unterschiede: +

		Gesamtkollektiv	Gruppe der Patienten ohne Rejektion (Beobachtungs- wert)	Gruppe der Patienten mit 1 Rejektion (Beobachtungs- wert)	Gruppe der Patienten mit 2 Rejektionen (Beobachtungs- wert)	Gruppe der Patienten mit 3 und mehr Rejektionen (Beobachtungs- wert)
Anzahl der Übereinstimmungen im HLA - System	0-2 3 4	43% (45) 40% (42) 17% (18)	46% 18% 36%	39% 39% 21%	44% 36% 20%	44% 50% 6%
maximaler Titer der cytot. Antikörper	0% > 0%	72% (58) 18% (22)	70% 30%	75% 25%	75% 25%	70% 30%
Hepatitiskontakt	Ag pos. Ak pos. Ag+Ak neg.	14% (11) 19% (15) 66% (51)	25% 25% 50%	14% 14% 72%	18% 24% 58%	8% 20% 72%

Tabelle R1. : Einfluß der präoperativen Parameter auf die Rejektionshäufigkeit
(Fortsetzung)

(Ag pos. : HB - Antigen positiv)
(Ak pos. : HB_s - Antikörper positiv)
(Ag+Ak neg. : HB_s - Antigen und HB_s - Antikörper negativ)
signifikante Unterschiede: * p < 0,05; ** p < 0,01
tendenzielle Unterschiede: +

	Patientengruppe mit 0 Rejektionen	Patientengruppe mit 1 Rejektion	Patientengruppe mit 2 Rejektionen	Patientengruppe mit 3 und mehr Rejektionen
Patientenalter (Jahre)	36,7 23 - 42	39,0 32 - 43	34,5 27 - 43	34,3 26 - 40
Anzahl der Bluttransfusionen vor Transplantation	1,8 0 - 10	2,8 0 - 7	2,8 0 - 12	2,7 0 - 6
warme Ischämie-Zeit (min)	33 26 - 45	27 22 - 38	34 28 - 44	31 25 - 37
kalte Ischämie-Zeit (h)	20,3 6,9 - 22,5	18,3 14,2 - 24,8	21,0 9,5 - 24,4	19,2 11,2 - 24,6

Tabelle R2.: Einfluß der präoperativen Parameter auf die Rejektionshäufigkeit
(Median und 80% - Bereich)

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
tendenzielle Unterschiede: +

	Gesamtkollektiv		Gruppe der Patienten ohne		Gruppe der Patienten mit 1		Gruppe der Patienten mit 2		Gruppe der Patienten mit 3 und mehr	
	mit	ohne	(Erwartungswert)	(Beobachtungswert)	(Beobachtungswert)	(Beobachtungswert)	(Beobachtungswert)	(Beobachtungswert)	(Beobachtungswert)	(Beobachtungswert)
Cyclophosphamid	23%	78%	(23)	(78)	10%	90%	16%	84%	33%	67%
Azathioprin	94%	6%	(95)	(6)	100%	0%	94%	6%	96%	4%
Cyclophos. und Azathioprin	17%	83%	(17)	(84)	10%	90%	9%	91%	29%	71%
Dosisreduktion eines Immunsuppressivum	58%	42%	(59)	(42)	18%	82%	39%	61%	68%	32%
Funktionsaufnahme	42%	58%	(44)	(61)	27%	73%	46%	54%	40%	60%

Tabella R4.: Einfluß von postoperativen Parametern auf die Rejektionshäufigkeit

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
tendenzielle Unterschiede: +

stellt worden ist. Die Zahl der Dosisreduktionen und die Zahl der Infektionen wird auf den Zeitraum der lebenserhaltenden Transplantatfunktion bezogen.

Die Zahl der Dosisreduktionen von Azathioprin während der Dauer der Transplantatfunktion ist in den Patientengruppen mit keiner und mit einer Rejektion gegenüber den Patientengruppen mit zwei, drei und mehr Rejektionen signifikant geringer ($p < 0,01$).

In der Anzahl der Infektionen während der Transplantatfunktionsdauer, wobei die Art der Infektionen nicht näher betrachtet wird, unterscheiden sich die vier Patientengruppen nicht signifikant, obwohl die Zahl der Infektionen mit der Zahl der Rejektionen in der Tendenz steigt.

In bezug auf die Anzahl der relativen Lymphopenien unterscheiden sich die vier Patientengruppen nur gering und nicht signifikant.

Tabelle R4 zeigt die relative Verteilung der Patienten nach folgenden untersuchten Parametern in den vier Patientengruppen: Betrachtet werden Patienten, die im Beobachtungszeitraum unter anderem mit Cyclophosphamid behandelt worden sind bzw. keine Cyclophosphamidmedikation bekommen haben, Patienten mit und ohne Azathioprinmedikation und Patienten, bei denen im Laufe des Beobachtungszeitraumes das Immunsuppressivum gewechselt worden ist, gegenüber Patienten, die konstant mit Azathioprin oder Cyclophosphamid behandelt worden sind. Unabhängig davon ist bei allen Patienten Methyl-Prednisolon ein fester Bestandteil der Basismedikation. Schließlich wird die Verteilung der Patienten, deren immunsuppressive Dosis infolge einer schweren Leukopenie reduziert werden mußte, gegenüber Patienten ohne Dosisreduktion im Beobachtungszeitraum und die Verteilung der Patienten mit primärer und sekundärer Transplantatfunktionsaufnahme betrachtet.

Nur die Verteilung der Patienten mit und ohne Dosisreduktion eines Immunsuppressivums ist mit $p < 0,05$ signifikant verschieden. Während in der Gruppe der Patienten ohne Rejektionen bei 82% der Patienten keine Dosisreduktion erfolgt ist, reduziert sich ihr Anteil kontinuierlich und beträgt in der Gruppe mit drei und mehr Rejektionen nur noch 17%.

Die unterschiedliche Medikation (Cyclophosphamid oder Azathioprin)

	Anzahl der Rejektionen n	Rejektionen, die einer Dosisreduktion folgen relativ (absolut)	Zeitpunkt der Dosis- reduktion bezogen auf den Beginn der Rejektionsbehandlung (Tage)
1.Rejektion	88	17% (15)	-5
2.Rejektion	58	40% (23)	-3
3.Rejektion	30	37% (11)	-8

Tabelle R5.: Häufigkeit von Rejektionen, die einer Reduktion der immunsuppressiven Dosis folgen; Zeitpunkt der Dosisreduktion vor Rejektionsbehandlungsbeginn

wirkt sich auf die Rejektionshäufigkeit nicht signifikant aus.

Ebenfalls ohne signifikanten Einfluß auf die Rejektionshäufigkeit ist die Art der Funktionsaufnahme nach Transplantation.

In Tabelle R5 wird gezeigt, wie häufig den ersten, zweiten und dritten Rejektionen eine Dosisreduktion eines Immunsuppressivums vorausgeht. In über einem Drittel der Fälle folgt die 2. und 3. Rejektion einer Dosisreduktion. Bei den ersten Rejektionen ist dieser Anteil mit 17% um die Hälfte geringer. Der Zeitpunkt der Dosisreduktion liegt im Median 3-8 Tage vor dem Beginn der Rejektionsbehandlung. Insgesamt folgen 28% der ersten drei Rejektionen einer Dosisreduktion, die im Median 5 Tage vor dem ersten Rejektionsbehandlungstag erfolgt ist.

B. Merkmale der akuten Rejektion

Untersucht wird die erste akute Rejektion von 88 Patienten. Betrachtet wird der Zeitpunkt der ersten Änderung klinisch-laborchemischer Parameter, bezogen auf den Rejektionsbehandlungsbeginn, die Änderung der Parameter im Verlauf der Rejektion, der Zusammenhang von Infektion und Rejektion sowie von Dosisreduktion eines Immunsuppressivums und Rejektion, die bioptische Bewertung, soweit eine Biopsie erfolgt ist, und der Rejektionsausgang.

Bei den 25 Rejektionen, die stattfinden, während die Patienten

aufgrund einer sekundären Funktionsaufnahme der Transplantate noch hämodialysiert werden müssen, können die dialyseabhängigen Parameter, die Serum-Kreatinin-Konzentration, die Kreatinin-Clearance, die Kalium-, Natrium- und Proteinausscheidung im Urin, die Urinosmolarität und die Änderung des Körpergewichtes, nicht betrachtet werden.

Die Dauer der ersten Rejektionen beträgt im Median 6 Tage. Der erste Behandlungstag liegt im Median 8 Tage nach der Transplantation und erstreckt sich im 80%-Bereich vom 4. Tag bis zum 29. Tag nach Transplantation.

a) Zeitpunkt der ersten Änderung klinisch-laborchemischer Parameter bezogen auf den Rejektionsbehandlungsbeginn

In Tabelle R6 sind die Parameter dargestellt, die auf den Zeitpunkt der ersten Änderung hin untersucht werden: Serum-Kreatinin-Konzentration, Kreatinin-Clearance, tägliches Urinvolumen, Leukozyten-Zahl im Blut, Blutdruck.

Abgesehen vom Urinvolumen, das bereits im Median 2 Tage vor Behandlungsbeginn erstmalig abnimmt, unterscheiden sich die Zeitpunkte der ersten Änderung der aufgeführten Parameter im Median nicht und im 80%-Bereich nur geringfügig. Sie ändern sich im Median einen Tag vor Behandlungsbeginn.

Ein Unterschied besteht darin, daß sich die Serum-Kreatinin-Konzentration, die Kreatinin-Clearance und das Urinvolumen in 90% - 95% der untersuchten Rejektionen ändert, während eine Änderung der anderen aufgeführten Parameter sehr viel weniger konstant auftritt. Bei 26 Rejektionen (31%) fällt die Leukozyten-Zahl ab. In 50% der untersuchten Rejektionen kommt es zu einem Anstieg und in 19% der untersuchten Rejektionen zu keiner Änderung der Leukozyten-Zahl. Bei diesen Rejektionen wird kein Zeitpunkt der ersten Änderung festgelegt. Ähnlich groß ist der Anteil der Rejektionen, die vor oder während der Rejektion keine Änderung des Blutdruckes zeigen.

Bei Betrachtung der Osmolarität des Urins ergibt sich, daß die Urinosmolarität in 46% von 58 auswertbaren Rejektionen am 1. Behandlungstag nicht vom Durchschnittswert vor der Rejektion abweicht. In 28% der Rejektionen liegt der Wert des 1. Behandlungstages unter dem Durchschnitt vor Rejektion und in 29% der Rejektionen darüber.

	Zeitpunkt der ersten Änderung,bezogen auf den Behandlungsbeginn (Tage)	Rejektionen ohne Änderung des Parameters relativ(absolut)
Serum-Kreatinin- Konzentration	⁻¹ (-3) - 1	5% (3)
Kreatinin-Clearance	⁻¹ (-3) - 2	8% (4)
Urinvolumen	⁻² (-3) - 2	9% (5)
Leukozyten-Zahl im Blut	⁻¹ (-3) - 3	19% (16)
Blutdruck	⁻¹ (-3) - 3	57% (43)

Tabelle R6.: Zeitpunkt der Änderung der Parameter vor Rejektionsbehandlungsbeginn und Häufigkeit der Rejektionen ohne Änderung dieser Parameter

(Median und 80% - Bereich)

Die Abbildung R1 stellt die Häufigkeit der ersten Änderung der drei Parameter Urinvolumen, Serum-Kreatinin-Konzentration und Kreatinin-Clearance an den Tagen vor und während der Rejektion dar. Entsprechend der Tabelle R6 ist zu sehen, daß sich 2 Tage vor Behandlungsbeginn das Urinvolumen am häufigsten erstmalig ändert, während die Kreatinin-Clearance sich am 1. Tag vor Behandlungsbeginn und die Kreatinin-Konzentration sich am 1. Tag vor Behandlungsbeginn und am 1. Rejektionsbehandlungstag am häufigsten ändert.

b) Änderung der Parameter im Verlauf der Rejektion

Tabelle R7 zeigt die Änderung der Serum-Kreatinin-Konzentration, der Kreatinin-Clearance und des Urinvolumens im Verlauf der Rejektion. Bei allen drei Parametern besteht im Vergleich der Werte des ersten Behandlungstages mit den Durchschnittswerten vor Rejektion ein deutlicher Unterschied. Im Extrem steigt die Kreatinin-Konzentration am 3. Behandlungstag auf fast das Doppelte, während die Kreatinin-Clea-

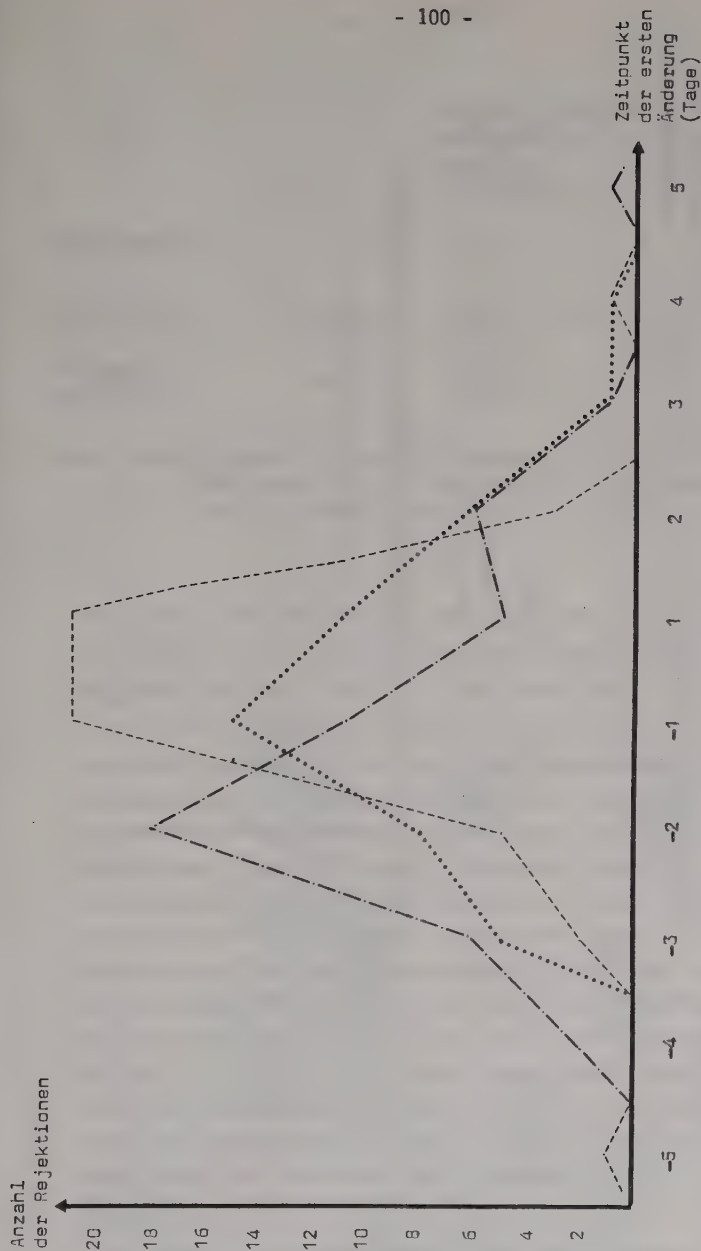


Abb. R1.: Häufigkeit der ersten Änderung des Urinvolumens, der Serum-Kreatinin-Konzentration und der Kreatinin-Clearance, bezogen auf den Beginn der Rejektionsbehandlung.

(1. Tag = 1. Rejektionsbehandlungstag)

----- = Urinvolumen; ----- = Serum-Kreatinin-Konzentration; = Kreatinin-Clearance)

	Durchschnittswert vor Rejektion	Differenz am 1. Behandlungstag	Extremwert während der Rejektion	Zeitpunkt des Extremwertes (Tage)
Serum-Kreatinin- Konzentration	($\mu\text{mol/l}$)			
	155	30	280	3
	115 - 250	12 - 65	163 - 430	1 - 5
Kreatinin-Clearance	(ml/min)			
	45	-8	20	2
	14 - 65	(-26) - 0	7 - 36	(-1) - 5
Urinvolumen	(ml)			
	2000	-400	1300	2
	1600 - 2400	(-1000) - (-100)	700 - 1600	(-1) - 3

Tabelle R7.: Änderung der Serum-Kreatinin-Konzentration, der Kreatinin-Clearance und des Urinvolumens während der Rejektion

Zeitpunkt des Extremwertes wird auf den Rejektionsbehandlungsbeginn bezogen:

1. Tag = erster Rejektionsbehandlungstag

-1. Tag = 1 Tag vor Beginn der Rejektionsbehandlung

(Median und 80% - Bereich)

		Maximale Änderung des Parameters während der Rejektion	Rejektionen ohne Änderung des Parameters relativ (absolut)	
Körpergewicht	(kg)	$\begin{matrix} 1,1 \\ (-1) - 2,5 \end{matrix}$	29%	(21)
Natrium-Urin- Ausscheidung	(mmol/d)	$\begin{matrix} -45 \\ (-140) - 120 \end{matrix}$	19%	(13)
Kalium-Urin- Ausscheidung	(mmol/d)	$\begin{matrix} -5 \\ (-50) - 50 \end{matrix}$	33%	(30)

Tabelle R8.: Maximale Änderung der Parameter während der Rejektion und Häufigkeit der Rejektionen ohne Änderung dieser Parameter (Median und 80% - Bereich)

rance am 2. Behandlungstag auf weniger als die Hälfte absinkt; das Urinvolumen sinkt am 2. Behandlungstag auf ungefähr zwei Drittel des Durchschnittswertes vor Rejektion bei Betrachtung der Median-Werte.

In Tabelle R8 sind die durchschnittliche maximale Gewichtszunahme, die maximale Abnahme der täglichen Natrium-Ausscheidung und die maximale Änderung der Kalium-Ausscheidung im Urin dargestellt. Die Kalium-Ausscheidung nimmt im Median um 5 mmol/d ab. Die Änderung der Kalium-Ausscheidung um 50 mmol/d sowohl in Richtung Abnahme als auch Zunahme im 80%-Bereich und die fehlende Änderung in 50% der betrachteten Rejektionen zeigen die Inkonstanz der Änderung. Obwohl 13 Fälle keine Änderung und 8 Fälle eine Zunahme der Natrium-Ausscheidung trotz Rejektion zeigen, fällt die Natrium-Ausscheidung im Median um 45 mmol/d während der Rejektion deutlich. Die Konstanz der Körpergewichtsänderung von 1,7 kg im Median ist nicht ausgeprägt, wenn man berücksichtigt, daß sich das Körpergewicht in 21 Fällen nicht ändert und während 5 Rejektionen sogar abnimmt. In den 21 Fällen ohne Gewichtsänderung schwankt das Gewicht maximal im Bereich von plus/minus einem Kilogramm.

Die Proteinausscheidung im Urin, die Körpertemperatur und die Leukozyten-Zahl verhalten sich im Verlauf der Rejektion in folgender

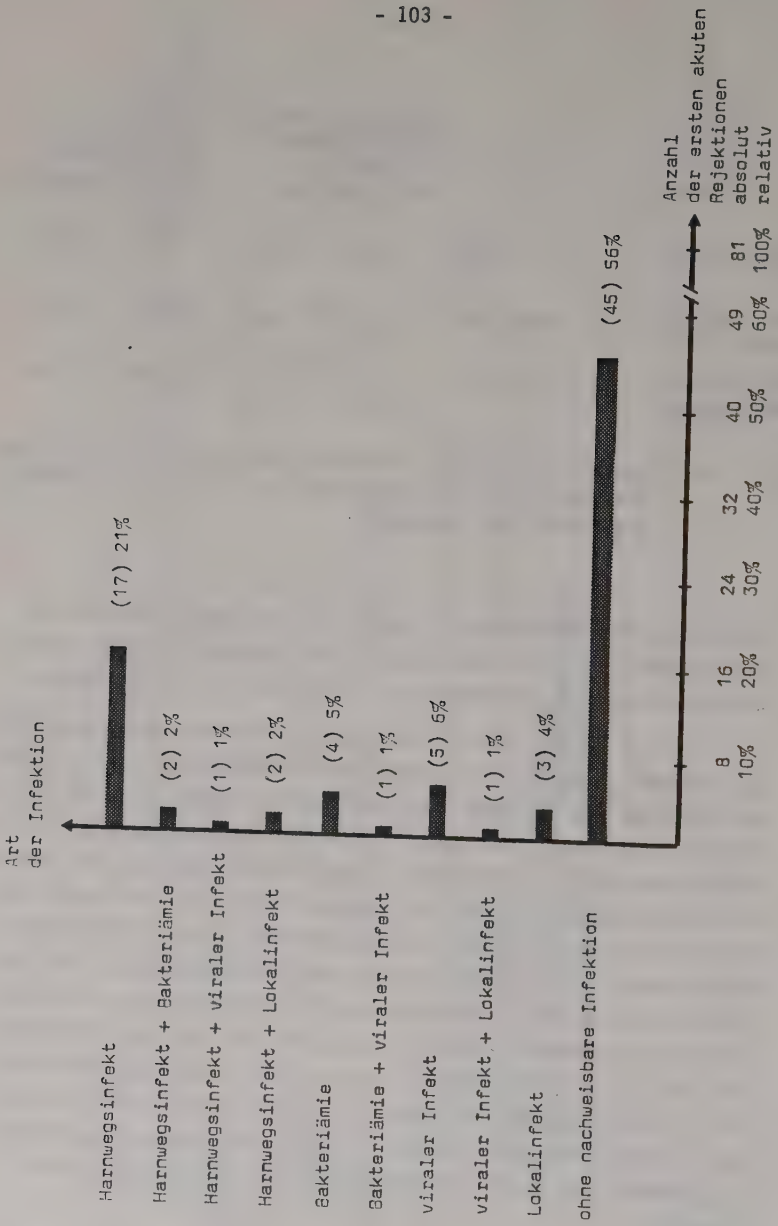


Abb. A2.: Häufigkeit und Art der während der ersten akuten Rejektion auftretenden Infektionen

Weise: Die Protein-Ausscheidung beträgt im Median 1,2 g/d während der Rejektion. Bei 80% der 56 auswertbaren Rejektionen liegt die Proteinurie zwischen 0,6 g/d und 2,6 g/d. Zu einer Zunahme der Proteinurie kommt es in rund 40% der Fälle. Die Körpertemperatur liegt bei 39% der 87 ausgewerteten Rejektionen im Mittel unter 37°C, bei 30% zwischen 37°C und 38°C und bei 31% über 38°C. Bezüglich der Leukozyten-Zahl im Blut sind 88 Rejektionen auswertbar. Bei 41 Rejektionen steigt die Leukozyten-Zahl, bei 16 Rejektionen ändert sie sich nicht. Bei diesen 57 Rejektionen liegt die maximale Leukozyten-Zahl während der Rejektion bei 11700/mm³ im Median. Bei 26 Rejektionen nimmt die Leukozyten-Zahl ab und erreicht bei 17 dieser Rejektionen einen Wert kleiner 4000/mm³. In 15 Fällen ist die Leukozyten-Zahl so gering, daß die Azathioprin-dosis in 14 und die Cyclophosphamid-dosis in einem Fall reduziert wird. Im Median liegt der Zeitpunkt der Leukopenie kleiner 4000/mm³ und der Zeitpunkt der Dosisreduktion am 5. Tag vor Rejektionsbehandlungsbeginn.

In der Abbildung R2 wird die Häufigkeit von Harnwegsinfekten, generalisierten Infektionen mit Bakteriämie, viralen Infekten und Lokalinfektionen, die in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Rejektion stehen, dargestellt. 36 von 81 ausgewerteten Rejektionen geht eine Infektion voraus oder tritt während der Rejektion auf. Am häufigsten sind Harnwegsinfekte und Infektionen im Kombination mit einem Harnwegsinfekt, gefolgt von viralen Infektionen. 80% der Infektionen beginnen zwischen dem 11. Tag vor Behandlungsbeginn der Rejektion und dem 2. Rejektionsbehandlungstag.

c) Biopsische Bewertung der ersten akuten Rejektionen

Tabelle R9 zeigt die Ergebnisse von 25 Transplantatbiopsien während der Rejektionen. Die Biopsie erfolgt im Median am 5. Behandlungstag. Untersucht wird, ob die Veränderungen im Biopsat mehr akuten oder chronischen Charakter haben und ob die Veränderungen ausschließlich am Interstitium oder sowohl interstitiell als auch vaskulär nachweisbar sind. Da nur erste Rejektionen untersucht werden, ist der Charakter ganz überwiegend akut. Interstitielle Rejektionen sind im untersuchten Patientenkollektiv häufiger als vaskuläre Rejektionen. In 5 Fällen ist die Art der Rejektion nicht eindeutig festgelegt worden.

		Zahl der Rejektionen
Rejektions- charakter	akut	24
	akut und chronisch	1
Art der Rejektion	interstitiell	12
	vaskulär	8

Tabelle R9.: Biopsische Bewertung von 25 Transplantatbiopsien

d) Rejektionsausgang

Von 88 betrachteten Rejektionen kann der unmittelbare funktionelle Ausgang der 25 Rejektionen, die stattfinden, während die Patienten noch hämodialysiert werden müssen, nicht beurteilt werden. Bei 9 Patienten verschlechtert sich die mittlere Serum-Kreatinin-Konzentration gegenüber der Zeit vor Rejektion und bei 48 Patienten erreicht sie wieder den Ausgangswert vor Rejektion oder sinkt noch stärker ab. Vier Patienten müssen aufgrund des Funktionsverlustes ihres Transplantates erneut dauerhaft hämodialysiert werden. Zwei Patienten sterben. Die Todesursache des einen Patienten ist eine Herpesenzephalitis, deren Symptomatik sich nach dreitägiger Rejektionsbehandlung entwickelt hat, die Todesursache des anderen Patienten ist eine diffuse Peritonitis.

C. Einfluß der Rejektionshäufigkeit auf die Dauer der Transplantatfunktion

Untersucht wird der Einfluß der Rejektionshäufigkeit auf die kumulative Transplantatüberlebensrate. Das gesamte Patientenkollektiv wird in fünf Gruppen unterteilt:

1. Gruppe - Patienten ohne Rejektionen
2. Gruppe - Patienten mit einer Rejektion
3. Gruppe - Patienten mit zwei Rejektionen
4. Gruppe - Patienten mit drei Rejektionen
5. Gruppe - Patienten mit mehr als drei Rejektionen

Die erste Gruppe umfaßt 11 Patienten, die zweite Gruppe 33 Patienten, die dritte Gruppe 24 Patienten, die vierte Gruppe 19 Patienten und die fünfte Gruppe 16 Patienten.

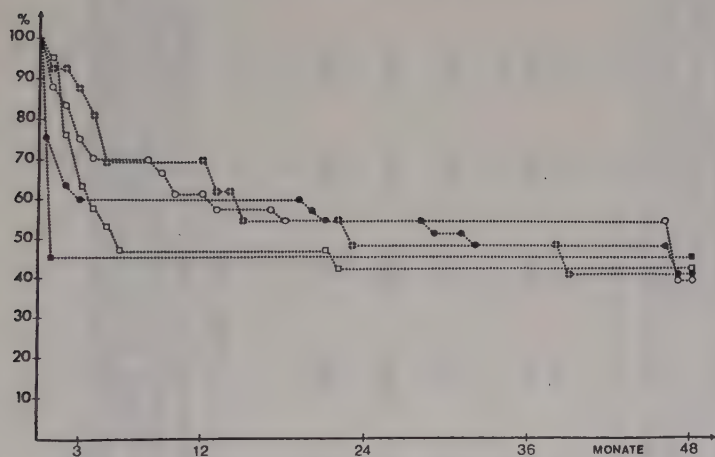


Abb. R3.: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit von der Rejektionshäufigkeit

- (■ = Patienten ohne Rejektionen
- = Patienten mit einer Rejektion
- = Patienten mit zwei Rejektionen
- = Patienten mit drei Rejektionen
- ⊠ = Patienten mit mehr als drei Rejektionen)

Der Unterschied zwischen den Transplantatüberlebensraten ist nicht signifikant.

In der Abbildung R3 wird die kumulative Überlebensrate der Transplantate ohne Rejektion, mit einer Rejektion, mit zwei Rejektionen, mit drei Rejektionen und mit mehr als drei Rejektionen dargestellt. In Tabelle R10 sind die Ursachen für den Funktionsverlust der Transplantate dieser fünf Gruppen für den Beobachtungszeitraum von 4 Jahren aufgeschlüsselt. Der gesamte Beobachtungszeitraum ist in 8 Zeitintervalle aufgeteilt; für das jeweilige Zeitintervall wird die Anzahl der Patienten, deren Transplantat die Funktion verliert, und die

Betrachtetes Zeitintervall der Transplantatfunktion	1.Monat	2.Monat	3.Monat	4.Monat	5.Monat	6.Monat	7.-12. Monat	13.-48. Monat
Anzahl der Patienten mit Verlust der Transplantatfunktion	6	0	0	0	0	0	0	0
Rejektion	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektion	2	0	0	0	0	0	0	0
Ursache								
Chirurgische Komplikationen	2	0	0	0	0	0	0	0
Gefäßkomplikationen								
andere Ursachen	2	0	0	0	0	0	0	0
Überlebensrate im betrachteten Zeitintervall	45%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Kumulative Überlebensrate vom Tag der Funktionsaufnahme bis zum Ende des betrachteten Zeitintervalls	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%

Tabelle R10.: Transplantatfunktionsverlust in der Gruppe ohne Rejektionen
(Teil 1)

Der Gesamtbeobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in 8 Zeitintervalle aufgeteilt. Dargestellt ist die Häufigkeit der Transplantatfunktionsverluste in den einzelnen Zeitintervallen des Beobachtungszeitraumes. Die Gesamthäufigkeit der Transplantatfunktionsverluste ist entsprechend den speziellen Ursachen aufgeschlüsselt. Die Transplantatüberlebensrate ist für die jeweiligen Zeitintervalle und kumulativ für den Zeitraum zwischen dem Tag der Funktionsaufnahme und dem Ende des jeweiligen Zeitintervalls dargestellt.

Betrachtetes Zeitintervall
der Transplantatfunktion

1.Monat 2.Monat 3.Monat 4.Monat 5.Monat 6.Monat 7.-12. 13.-48.
Monat Monat Monat Monat

Anzahl der Patienten mit
Verlust der Transplantatfunktion

8 4 1 0 0 0 0 5

Rejektion

5 1 0 0 0 0 0 0

Infektion

0 1 0 0 0 0 0 0

Ursache Chirurgische Komplikationen
Gefäßkomplikationen

2 0 0 0 0 0 0 0

andere Ursachen

1 2 1 0 0 0 0 5

Überlebensrate im
betrachteten Zeitintervall

75% 84% 95% 100% 100% 100% 100% 66%

Kumulative Überlebensrate vom Tag
der Funktionsaufnahme bis zum Ende
des betrachteten Zeitintervalls

75% 63% 60% 60% 60% 60% 60% 40%

Tabelle R10.: Transplantatfunktionsverlust in der Gruppe mit einer Rejektion
(Teil 2)

Der Gesamtbeobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in 8 Zeitintervalle aufgeteilt.
Dargestellt ist die Häufigkeit der Transplantatfunktionsverluste in den einzelnen Zeitintervallen
des Beobachtungszeitraumes. Die Gesamthäufigkeit der Transplantatfunktionsverluste ist entsprechend
den speziellen Ursachen aufgeschlüsselt. Die Transplantatüberlebensrate ist für die jeweiligen
Zeitintervalle und kumulativ für den Zeitraum zwischen dem Tag der Funktionsaufnahme und dem Ende
des jeweiligen Zeitintervalls dargestellt.

Betrachtetes Zeitintervall
der Transplantatfunktion

1.Monat 2.Monat 3.Monat 4.Monat 5.Monat 6.Monat 7.-12. 13.-48.
Monat Monat Monat

Anzahl der Patienten mit
Verlust der Transplantatfunktion

2

Rejektion

3

1

2

1

0

0

2

2

Infektion

0

0

0

0

0

0

1

0

Ursache Chirurgische Komplikationen
Gefäßkomplikationen

1

0

1

0

0

0

0

0

andere Ursachen

0

0

0

1

0

0

0

2

Überlebensrate im
betrachteten Zeitintervall

87%

95%

90%

94%

100%

100%

88%

64%

Kumulative Überlebensrate vom Tag
der Funktionsaufnahme bis zum Ende
des betrachteten Zeitintervalls

87%

83%

75%

71%

71%

71%

62%

41%

Tabelle R10.: Transplantatfunktionsverlust in der Gruppe mit zwei Rejektionen
(Teil 3)

Der Gesamtbeobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in 8 Zeitintervalle aufgeteilt.

Dargestellt ist die Häufigkeit der Transplantatfunktionsverluste in den einzelnen Zeitintervallen des Beobachtungszeitraumes. Die Gesamthäufigkeit der Transplantatfunktionsverluste ist entsprechend den speziellen Ursachen aufgeschlüsselt. Die Transplantatüberlebensrate ist für die jeweiligen Zeitintervalle und kumulativ für den Zeitraum zwischen dem Tag der Funktionsaufnahme und dem Ende des jeweiligen Zeitintervalls dargestellt.

Betrachtetes Zeitintervall der Transplantatfunktion	1.Monat	2.Monat	3.Monat	4.Monat	5.Monat	6.Monat	7.-12. Monat	13.-48. Monat
Anzahl der Patienten mit Verlust der Transplantatfunktion	1	4	2	1	1	1	0	1
Rejektion	0	3	2	1	1	1	0	1
Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0
Ursache								
Chirurgische Komplikationen	0	0	0	0	0	0	0	0
Gefäßkomplikationen								
andere Ursachen	1	1	0	0	0	0	0	0
Überlebensrate im betrachteten Zeitintervall	95%	78%	86%	92%	91%	90%	100%	87%
Kumulative Überlebensrate vom Tag der Funktionsaufnahme bis zum Ende des betrachteten Zeitintervalls	95%	73%	63%	58%	53%	47%	47%	41%

Tabelle R10.: Transplantatfunktionsverlust in der Gruppe mit drei Rejektionen
(Teil 4)

Der Gesamtbeobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in 8 Zeitintervalle aufgeteilt. Dargestellt ist die Häufigkeit der Transplantatfunktionsverluste in den einzelnen Zeitintervallen des Beobachtungszeitraumes. Die Gesamthäufigkeit der Transplantatfunktionsverluste ist entsprechend den speziellen Ursachen aufgeschlüsselt. Die Transplantatüberlebensrate ist für die jeweiligen Zeitintervalle und kumulativ für den Zeitraum zwischen dem Tag der Funktionsaufnahme und dem Ende des jeweiligen Zeitintervalls dargestellt.

Betrachtetes Zeitintervall der Transplantatfunktion

	1.Monat	2.Monat	3.Monat	4.Monat	5.Monat	6.Monat	7.-12. Monat	13.-48. Monat
Anzahl der Patienten mit Verlust der Transplantatfunktion	3	1	2	1	0	0	2	2
Rejektion	2	1	1	0	0	0	1	1
Infektion	0	0	0	0	0	0	1	0
Ursache								
Chirurgische Komplikationen	1	0	1	0	0	0	0	0
Gefäßkomplikationen								
andere Ursachen	0	0	0	1	0	0	0	2
Überlebensrate im betrachteten Zeitintervall	87%	95%	90%	94%	100%	100%	88%	64%
Kumulative Überlebensrate vom Tag der Funktionsaufnahme bis zum Ende des betrachteten Zeitintervalls	87%	83%	75%	71%	71%	71%	62%	41%

Tabelle R10.: Transplantatfunktionsverlust in der Gruppe mit zwei Rejektionen (Teil 3)

Der Gesamtbeobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in 8 Zeitintervalle aufgeteilt. Dargestellt ist die Häufigkeit der Transplantatfunktionsverluste in den einzelnen Zeitintervallen des Beobachtungszeitraumes. Die Gesamthäufigkeit der Transplantatfunktionsverluste ist entsprechend den speziellen Ursachen aufgeschlüsselt. Die Transplantatüberlebensrate ist für die jeweiligen Zeitintervalle und kumulativ für den Zeitraum zwischen dem Tag der Funktionsaufnahme und dem Ende des jeweiligen Zeitintervalls dargestellt.

Betrachtetes Zeitintervall der Transplantatfunktion	1.Monat	2.Monat	3.Monat	4.Monat	5.Monat	6.Monat	7.-12. Monat	13.-48. Monat
Anzahl der Patienten mit Verlust der Transplantatfunktion	1	4	2	1	1	1	0	1
Rejektion	0	3	2	1	1	1	0	1
Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0
Ursache								
Chirurgische Komplikationen	0	0	0	0	0	0	0	0
Gefäßkomplikationen								
andere Ursachen	1	1	0	0	0	0	0	0
Überlebensrate im betrachteten Zeitintervall	95%	78%	86%	92%	91%	90%	100%	87%
Kumulative Überlebensrate vom Tag der Funktionsaufnahme bis zum Ende des betrachteten Zeitintervalls	95%	73%	63%	58%	53%	47%	47%	41%

Tabelle A10.: Transplantatfunktionsverlust in der Gruppe mit drei Rejektionen
(Teil 4)

Der Gesamtbeobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in 8 Zeitintervalle aufgeteilt. Dargestellt ist die Häufigkeit der Transplantatfunktionsverluste in den einzelnen Zeitintervallen des Beobachtungszeitraumes. Die Gesamthäufigkeit der Transplantatfunktionsverluste ist entsprechend den speziellen Ursachen aufgeschlüsselt. Die Transplantatüberlebensrate ist für die jeweiligen Zeitintervalle und kumulativ für den Zeitraum zwischen dem Tag der Funktionsaufnahme und dem Ende des jeweiligen Zeitintervalls dargestellt.

Betrachtetes Zeitintervall
der Transplantatfunktion

1.Monat 2.Monat 3.Monat 4.Monat 5.Monat 6.Monat 7.-12. 13.-48.
Monat Monat Monat

Anzahl der Patienten mit
Verlust der Transplantatfunktion

1 0 1 1 2 0 4

Rejektion

1 0 0 1 1 0 3

Infektion

0 0 0 0 0 0 1

Ursache Chirurgische Komplikationen
Gefäßkomplikationen

0 0 0 0 0 0 0

andere Ursachen

0 0 1 0 1 0 0

Überlebensrate im
betrachteten Zeitintervall

94% 100% 93% 93% 85% 100% 58%

Kumulative Überlebensrate vom Tag
der Funktionsaufnahme bis zum Ende
des betrachteten Zeitintervalls

94% 94% 87% 81% 69% 69% 40%

Tabelle R10.: Transplantatfunktionsverlust in der Gruppe mit mehr als drei Rejektionen
(Teil 5)

Der Gesamtbeobachtungszeitraum von 48 Monaten ist in 8 Zeitintervalle aufgeteilt.
Dargestellt ist die Häufigkeit der Transplantatfunktionsverluste in den einzelnen Zeitintervallen
des Beobachtungszeitraumes. Die Gesamthäufigkeit der Transplantatfunktionsverluste ist entsprechend
den speziellen Ursachen aufgeschlüsselt. Die Transplantatüberlebensrate ist für die jeweiligen
Zeitintervalle und kumulativ für den Zeitraum zwischen dem Tag der Funktionsaufnahme und dem Ende
des jeweiligen Zeitintervalls dargestellt.

Häufigkeit der Ursachen, die zum Funktionsverlust der Transplantate dieser Patienten geführt haben, dargestellt. Die Transplantatüberlebensrate ist für jedes Zeitintervall entsprechend dem Anteil der überlebenden Transplantate dieses Zeitintervalls berechnet und wird zusätzlich noch als kumulative Überlebensrate bis zum Ende des Zeitintervalls betrachtet.

In der Patientengruppe ohne Rejektionen beträgt die Wahrscheinlichkeit, eine Transplantatfunktion von mindestens einem Monat zu erreichen, nur $p = 0,45$. Die Ursachen sind tödliche Infektionen zweier Patienten (Enzephalitis, Peritonitis), die fehlende Funktionsaufnahme des Transplantates aufgrund schlechter Anastomosierung der Transplantatgefäße in zwei weiteren Fällen und der Exitus eines Patienten wegen nicht beherrschbarer Herzrhythmusstörungen. Ein Transplantat bleibt aus unbekannter Ursache ohne Funktion. Die fünf übrigen Transplantate behalten ihre Funktion aber über den gesamten Beobachtungszeitraum von vier Jahren.

Auch in der Gruppe der Patienten mit einer Rejektion ist die Überlebenswahrscheinlichkeit in den ersten beiden Monaten am geringsten. In diesem Zeitraum verlieren 36% der Transplantate ihre Funktion bzw. nehmen die Funktion aufgrund von Komplikationen nicht auf. Drei Patienten sterben an einer Infektion (Herpesenzephalitis, Sepsis, Peritonitis). Bei zwei dieser Patienten steht eine akute Rejektion in so engem Zusammenhang mit dem Funktionsverlust, daß sie deshalb in der Tabelle R10 der Patientengruppe zugerechnet werden, deren Transplantatfunktion wegen einer akuten Rejektion verlorengegangen ist. In zwei Fällen sind chirurgische Komplikationen die Hauptursache des Absterbens der Transplantate. Zwei weitere Patienten sterben an einer Lungenembolie und an nicht zu beherrschenden Herzrhythmusstörungen. Bei einem Patienten wird dem Transplantatfunktionsverlust bioptisch ein hämolytisch-urämisches Syndrom zugrunde gelegt, dessen klinisches Bild eher einer akuten Rejektion entsprochen hätte. Die sechs Patienten, die ihr Transplantat aufgrund einer Rejektion verlieren, verlieren es in den ersten beiden Monaten. Die kumulative Überlebensrate sinkt dann in den restlichen 46 Monaten des Beobachtungszeitraumes nur noch von 63% auf 40%.

In den Gruppen mit mehr als einer Rejektion ist die Zahl der Trans-

plantate, die die Funktion aufnehmen und mindestens einen Monat funktionstüchtig bleiben, verglichen mit den beiden anderen Gruppen ungleich höher. Der Verlust der Transplantatfunktion ereignet sich vor allem in den folgenden 5 Monaten. In 82% der Fälle sind Rejektionen die Ursache und bleiben auch die Hauptursache in den übrigen 3,5 Jahren für den Funktionsverlust der Transplantate.

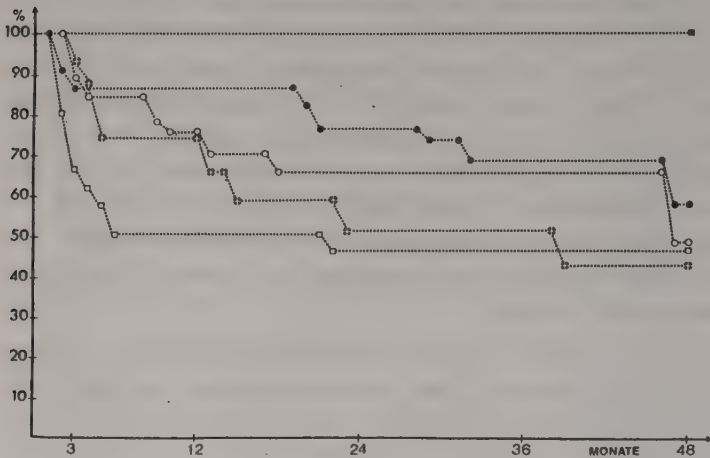


Abb. R4.: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit von der Rejektionshäufigkeit bei einer vorausgesetzten minimalen Transplantatfunktionsdauer von einem Monat

- (■ = Patienten ohne Rejektionen
● = Patienten mit einer Rejektion
○ = Patienten mit zwei Rejektionen
□ = Patienten mit drei Rejektionen
* = Patienten mit mehr als drei Rejektionen)

Der Unterschied zwischen den Transplantatüberlebensraten ist signifikant; $p < 0,05$.

Der Verlauf der Survival-Kurven ohne Ausschlüsse der fünf betrachteten Gruppen unterscheidet sich im gesamten Beobachtungszeitraum von 4 Jahren nicht signifikant.

Bei Ausschluß von frühen Transplantatverlusten stellt die Abbildung R4 die kumulative Überlebensrate der Transplantate ohne, mit einer,

zwei, drei und mehr Rejektionen dar. Alle Patienten, deren Transplantatfunktion weniger als einen Monat gedauert hat, sind hier nicht berücksichtigt. Die Survival-Kurvenverläufe der fünf Gruppen unterscheiden sich jetzt vor allem im ersten halben Jahr. Während nach einem halben Jahr die kumulative Überlebensrate der Transplantate ohne Rejektionen noch 100% beträgt, ist sie für Transplantate mit einer bzw. zwei Rejektionen auf 80% und für Transplantate mit 3 Rejektionen auf 50% gesunken. Besonders bei Transplantaten mit mehr als 3 Rejektionen sind akute Rejektionsschübe einer chronischen Rejektion eine häufige Ursache des Funktionsverlustes, der nicht selten erst nach einem längeren Zeitraum endgültig ist.

Betrachtet man die Überlebensraten am Ende des vierjährigen Beobachtungszeitraumes, zeigt sich, daß der deutliche Unterschied, der in den ersten 18 Monaten besteht, abnimmt. Nach 48 Monaten liegt die Überlebensrate der Transplantate mit einer oder mehreren Rejektionen im Bereich von 58% - 43%. Nur die Gruppe ohne Rejektionen unterscheidet sich mit 100%igem Überleben dieser Transplantate deutlich von den anderen Gruppen. Die Transplantat-Survival-Kurven der fünf Patientengruppen unterscheiden sich im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren mit $p < 0,05$ signifikant, wenn eine minimale Funktionsdauer von einem Monat vorausgesetzt wird.

Zusammenfassend ist in Tabelle R11 der Anteil der Rejektionen als Ursache des Transplantatfunktionsverlustes nochmals dargestellt. Man sieht, daß der Anteil mit zunehmender Rejektionshäufigkeit wächst.

D. Merkmale der ersten akuten Rejektion und ihr Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate

Untersucht werden soll, ob Patienten, deren erste akute Rejektion sich in bestimmten Merkmalen unterscheidet, eine unterschiedliche Transplantatüberlebensdauer haben. Es wird das Verhalten klinisch-biochemischer Parameter während der ersten Rejektion, der Zeitpunkt des Auftretens der ersten Rejektion nach der Transplantation und der Zeitpunkt des Rejektionsbehandlungsbeginns, bezogen auf den Beginn des Anstiegs der Serum-Kreatinin-Konzentration, betrachtet und mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate in Beziehung gesetzt. Untersucht werden die

	Zahl der Patienten	Funktionsverlust des Transplantates aufgrund von Rejektionen relativ (absolut)	
Gruppe der Patienten ohne Rejektionen	11	0%	(0)
Gruppe der Patienten mit einer Rejektion	33	18%	(6)
Gruppe der Patienten mit zwei Rejektionen	24	25%	(6)
Gruppe der Patienten mit drei Rejektionen	19	47%	(9)
Gruppe der Patienten mit mehr als drei Rejektionen	16	38%	(6)

Tabelle R11.: Häufigkeit des Transplantatfunktionsverlustes aufgrund von Rejektionen in den Patientengruppen ohne Rejektionen, mit einer, zwei, drei oder mehr als drei Rejektionen.

ersten akuten Rejektionen, deren Beginn innerhalb des ersten Monats liegt. Rejektionen von Patienten unter Hämodialyse fallen aus der Bewertung bezüglich des Urinvolumens, der Serum-Kreatinin-Konzentration, der Kreatinin-Clearance, der Kalium-, Natrium- und Proteinausscheidung im Urin sowie der Änderung des Körpergewichtes heraus.

- a) Zusammenhang zwischen dem Grad der Änderung klinisch-laborchemischer Parameter während der ersten akuten Rejektion und der kumulativen Transplantatüberlebensrate

Das Verhalten des Urinvolumens, der Serum-Kreatinin-Konzentration und der Kreatinin-Clearance während der ersten akuten Rejektion wird betrachtet und die Patienten in folgender Weise gruppiert:

- Patienten, deren Urinvolumen während der ersten Rejektion auf weniger als 1000 ml/d im Minimum absinkt (18 Patienten) und Patienten, deren Urinvolumen mehr als 1000 ml/d im Minimum beträgt (34 Patienten).
- Patienten, deren Serum-Kreatinin-Konzentration um mehr (19 Patienten)

ten) bzw. weniger (27 Patienten) als $35 \mu\text{mol/l}$ im Maximum während der Rejektion ansteigt.

- Patienten, deren Kreatinin-Clearance maximal stärker (34 Patienten) bzw. geringer (12 Patienten) als um 20 ml/min während der Rejektion abnimmt.
- Patienten, deren Serum-Kreatinin-Konzentration trotz viertägiger Rejektionsbehandlung weiter ansteigt (18 Patienten) bzw. nicht weiter ansteigt (31 Patienten).

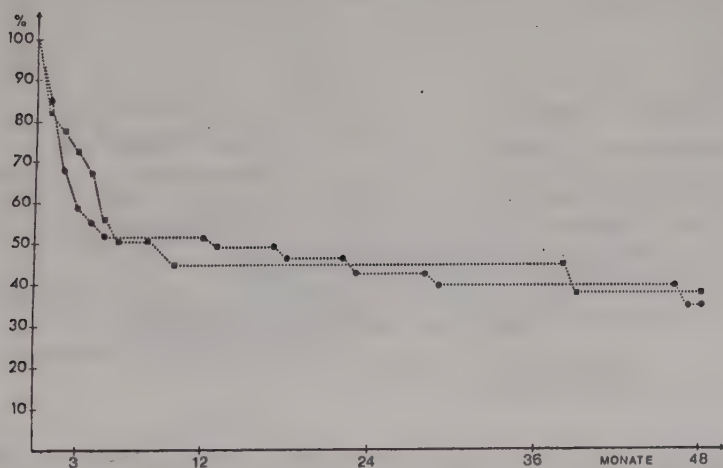


Abb. R5.: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit vom minimalen Urinvolumen während der ersten akuten Rejektion

(■ = Urinvolumen geringer als 1000 ml/d im Minimum
 ● = Urinvolumen größer als 1000 ml/d im Minimum)

Der Unterschied zwischen den Transplantatüberlebensraten ist nicht signifikant.

In Abbildung R5 ist die kumulative Transplantatüberlebensrate der Patienten mit geringerem und größerem minimalen Urinvolumen während der Rejektion dargestellt. Man sieht, daß beide Survival-Kurven, abgesehen von kleineren Abweichungen, den gleichen Verlauf haben, d.h., die kumulative Transplantatüberlebensrate der Patienten mit geringerem und grös-

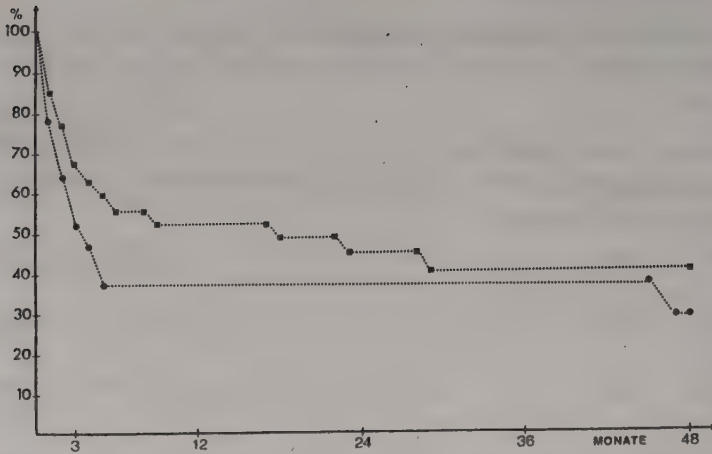


Abb. R6.: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit vom maximalen Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration während der ersten akuten Rejektion

- (● = Anstieg der Kreatinin-Konz. um mehr als 35 $\mu\text{mol/l}$
■ = Anstieg der Kreatinin-Konz. um weniger als 35 $\mu\text{mol/l}$)

Der Unterschied zwischen den Transplantatüberlebensraten ist nicht signifikant.

serem minimalen Urinvolumen während der ersten akuten Rejektion unterscheidet sich nicht.

Die Kurven der Abbildung R6 zeigen die kumulative Transplantatüberlebensrate der Patienten mit einem geringeren und größeren Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht, obwohl die kumulative Überlebensrate der Transplantate mit einem Kreatinin-Anstieg um mehr als 35 $\mu\text{mol/l}$ während der Rejektion vor allem in den ersten Monaten des Beobachtungszeitraumes stärker abzufallen scheint.

Auch die in Abbildung R7 dargestellten Survival-Kurven unterscheiden sich in ihrem Verlauf nur unwesentlich. Sie zeigen die kumulative Transplantatüberlebensrate der Patienten entsprechend dem stärkeren

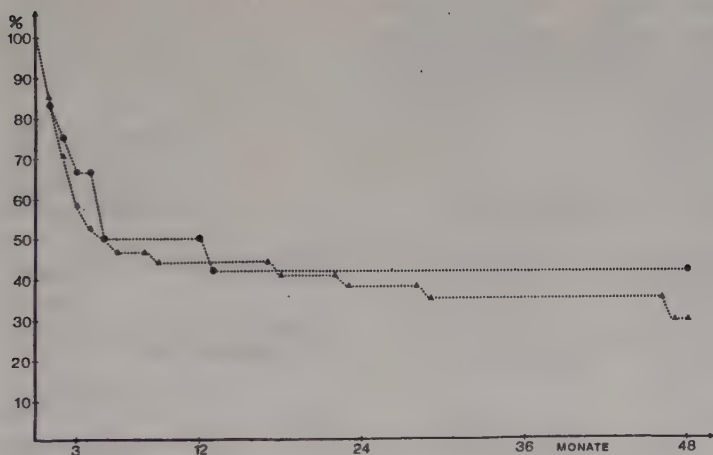


Abb. R7.: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit vom maximalen Abfall der Kreatinin-Clearance während der ersten akuten Rejektion

(● = Abfall der Kreatinin-Cl. um mehr als 20 ml/min
 ▲ = Abfall der Kreatinin-Cl. um weniger als 20 ml/min)

Der Unterschied zwischen den Transplantatüberlebensraten ist nicht signifikant.

bzw. geringeren Abfall der Kreatinin-Clearance während der ersten akuten Rejektion.

Abbildung R8: Untersucht man den Zeitpunkt der maximalen Veränderung, bezogen auf den Rejektionsbehandlungsbeginn, so tritt ein Unterschied der kumulativen Transplantatüberlebensraten auf. Die 18 Patienten, deren Serum-Kreatinin-Konzentration trotz viertägiger Behandlung weiter ansteigt, haben eine signifikant geringere Transplantatüberlebensrate gegenüber den 30 Patienten, deren Serum-Kreatinin-Konzentration nach viertägiger Rejektionsbehandlung nicht mehr ansteigt ($p < 0,05$). Ausschlaggebend für den Unterschied ist die geringere Überlebensrate in den ersten vier Monaten.

In den Tabellen R12/R13 werden weniger steroidsensible Rejektionen mit anhaltendem Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration trotz vier-

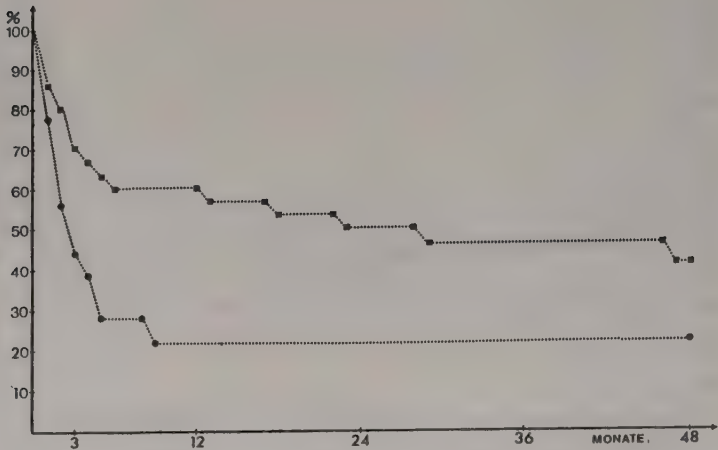


Abb. R8.: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit von der Dauer des Anstieges der Serum-Kreatinin-Konzentration während der ersten akuten Rejektion.

- (● = Weiterer Anstieg der Kreatinin-Konzentration
4 Tage nach Beginn der Rejektionsbehandlung
■ = Kein weiterer Anstieg der Kreatinin-Konz.
4 Tage nach Beginn der Rejektionsbehandlung)

Der Unterschied zwischen den Transplantatüberlebensraten ist signifikant; $p < 0,05$.

tägiger Rejektionsbehandlung steroidsensibleren Rejektionen ohne weiteren Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration nach viertägiger Rejektionsbehandlung gegenübergestellt und nach dem Verhalten bestimmter Parameter ausgewertet.

In Tabelle R12 wird das Verhalten des Blutdrucks, der Proteinurie, der Leukozyten-Zahl im Blut, der Körpertemperatur und die Art der Infektion während der Rejektion betrachtet. In der Häufigkeit des Blutdruckanstieges und im Verhalten der Leukozyten-Zahl vor und während der Rejektion unterscheiden sich steroidsensiblere Rejektionen von weniger steroidsensiblen Rejektionen im untersuchten Patientenkollektiv nur gering. Signifikant häufiger ($p < 0,05$) kommt es während weniger steroidsensiblen Rejektionen zu einer Zunahme der täglichen Pro-

Zahl der Rejektionen		Rejektionen ohne weiteren Anstieg der Kreatinin-Konz. nach viertägiger Behandlung	Rejektionen mit weiterem Anstieg der Kreatinin-Konz. nach viertägiger Behandlung
		31	18
Rejektionen während Hämodialyse		0% (0)	0% (0)
Blutdruck	Anstieg kein Anstieg	48% (12) 52% (13)	46% (7) 54% (8)
Proteinurie *	Verschlechtg. keine Verschlechtg.	25% (4) 75% (12)	64% (7) 36% (4)
Leukozyten- Zahl vor und während der Rejektion	Anstieg keine Änderung Abfall	38% (11) 28% (8) 34% (10)	53% (9) 12% (2) 35% (6)
Leukopenie unter 4000/mm ³ vor / während der Rejektion	mit ohne	21% (6) 79% (23)	17% (3) 83% (15)
immunsuppressive Dosis	reduziert nicht reduziert	13% (4) 87% (27)	11% (2) 89% (16)
Temperaturverlauf *	38°C 37°C-38°C 37°C	21% (6) 31% (9) 48% (14)	44% (8) 33% (6) 22% (4)
Infektion **	Harnwegsinfekt viraler Infekt andere Infektionen ohne Infektionen	21% (6) 0% (0) 7% (2) 72% (21)	25% (4) 25% (4) 19% (3) 31% (5)
bleibende Verschlechtg. + der Kreatinin-Konz.	mit ohne	6% (2) 94% (29)	22% (4) 78% (14)
Funktionsverlust * des Transplantates	mit ohne	3% (1) 97% (30)	27% (5) 73% (13)

Tabelle R12.: Vergleich von Rejektionen ohne weiteren Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration (steroidsensiblere Rejektion) und Rejektionen mit weiterem Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration (weniger steroidsensible Rejektion) vier Tage nach Beginn der Rejektionsbehandlung

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
tendenzielle Unterschiede: +

teinausscheidung im Urin. Daß in beiden Gruppen nur 50% der Rejektionen bezüglich dieses Parameters auswertbar sind, liegt daran, daß mehrere Werte vor und während der Rejektion zur Beurteilung notwendig sind und die Proteinurie üblicherweise nicht täglich bestimmt worden ist. Betrachtet man die Art der Infektion, so ist der Anteil der Patienten mit nachweisbarer viraler Infektion vor bzw. während weniger steroidsensiblen Rejektionen signifikant größer ($p < 0,01$). Ohne daß sich eine Signifikanz nachweisen läßt, sind Harnwegsinfekte und andere Infektionen (z.B. Lokalinfektionen, generalisierte bakterielle Infektionen u.a.) in dieser Gruppe ebenfalls häufiger; d.h., auch bei Betrachtung der Infektionshäufigkeit insgesamt unterscheiden sich weniger steroidsensible gegenüber steroidsensibleren Rejektionen signifikant ($p < 0,01$), wobei vor allem in der Häufigkeit viraler Infektionen ein Unterschied besteht. Auch im Temperaturverlauf während der Rejektion bestehen Unterschiede, die signifikant sind. In fast der Hälfte der weniger steroidsensiblen Rejektionen steigt die Körpertemperatur über 38°C gegenüber 21% der steroidsensibleren Rejektionen. Umgekehrt ist der Anteil der Patienten mit subfebrilen Temperaturen 22% gegenüber 48%. Dieser Unterschied ist mit $p < 0,05$ signifikant.

Erwartungsgemäß ist der Rejektionsausgang weniger steroidsensibler Rejektionen mit 27% irreversiblen Funktionsverlust der Transplantate gegenüber 3% bei steroidsensibleren Rejektionen signifikant ($p < 0,05$) schlechter, wobei die Ursache des Transplantatversagens während der steroidsensibleren Rejektion der Tod der Patientin aufgrund einer Peritonitis gewesen ist. Außerdem bleibt die Kreatinin-Konzentration nach weniger steroidsensiblen Rejektionen in der Tendenz deutlich häufiger auf einem höheren Niveau in den Fällen, in denen es nicht zu einem Funktionsverlust mit nachfolgend notwendiger Dialysebehandlung der Patienten gekommen ist.

Die in Tabelle R13 dargestellten Parameter, die maximale Änderung des Urinvolumens, der Serum-Kreatinin-Konzentration, der Kreatinin-Clearance, der Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin, die Protein-ausscheidung im Urin und die Rejektionsdauer können bei den Rejektionen, die zum Transplantatfunktionsverlust geführt haben, nicht bestimmt werden. Da 27% der weniger steroidsensiblen Rejektionen zum Funktionsverlust geführt haben, ist in dieser Gruppe die Obergrenze

		Rejektionen ohne weiteren Anstieg der Kreatinin-Konz. nach viertägiger Behandlung	Rejektionen mit weiterem Anstieg der Kreatinin-Konz. nach viertägiger Behandlung
Rejektionsdauer *	(Tage)	6 3 - 10	10 7 - HD
Änderung des Urinvolumens	ml/d	-400 (-1200) - 0	-400 (-1600) - HD
Änderung der S.-Kreatinin-Konz.	$\mu\text{mol/l}$	36 15 - 120	30 0 - HD
Änderung der Kreatinin-Clearance	$^+\text{ml/min}$	-7,5 (-35) - 0	-12 (-42) - HD
Änderung der Na-Ausscheidung	$^+\text{mmol/d}$	-30 (-100) - 35	-67 (-140) - HD
Änderung der K-Ausscheidung	mmol/d	0 (-40) - 20	0 (-50) - HD
Änderung des Körpergewichtes *	kg	1,1 0 - 3,0	3,2 0 - HD
Proteinurie während der Rejektion *	g/d	1,1	1,7

Tabelle R13.: Vergleich von Rejektionen ohne weiteren Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration (steroidsensiblere Rejektion) und Rejektionen mit weiterem Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration (weniger steroidsensible Rejektion) vier Tage nach Beginn der Rejektionsbehandlung

(Median und 80% - Bereich)

(HD : Die obere Grenze des 80%-Bereiches kann nicht bestimmt werden, da 27% der Patienten mit einer weniger steroidsensiblen Rejektion dialysepflichtig werden.)

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

tendenzielle Unterschiede: +

		Rejektionen ohne weiteren Anstieg der Kreatinin-Konz. nach viertägiger Behandlung	Rejektionen mit weiterem Anstieg der Kreatinin-Konz. nach viertägiger Behandlung
Zahl der bioptisch bewerteten Rejektionen		8	6
Art	*		
der Rejektion	interstitiell	6	0
	vaskulär	1	3

Tabelle R14.: Bioptische Bewertung von steroidsensibleren (ohne weiteren Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration) und weniger steroidsensiblen (mit weiterem Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration vier Tage nach Beginn der Rejektionsbehandlung)

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
tendenzielle Unterschiede: +

im 80%-Bereich durch die Dialysepflichtigkeit der Patienten mit Transplantatfunktionsverlust festgelegt. In der vorliegenden Tabelle werden die Signifikanzberechnungen unter Ausschluß dieser irreversiblen Rejektionen gemacht.

Betrachtet man die steroidsensibleren Rejektionen gegenüber den weniger steroidsensiblen Rejektionen unter der Bedingung, daß die Rejektionen nicht zum unmittelbaren Funktionsverlust der Transplantate geführt haben, so unterscheiden sich die beiden Gruppen in der Zunahme des Körpergewichtes, der Proteinausscheidung im Urin und in der Dauer der Rejektion signifikant ($p < 0,05$). In der Tendenz deutlich ist die stärkere Abnahme der Kreatinin-Clearance und der Natriumausscheidung während der weniger steroidsensiblen Rejektionen. In den übrigen betrachteten Parametern sind die Unterschiede gering.

In Tabelle R14 wird die bioptische Bewertung der Rejektionen mit und ohne Anstieg der Kreatinin-Konzentration nach viertägiger Rejektionsbehandlung dargestellt. Bei allen 14 Biopsien wurde eine akute Rejektion diagnostiziert. Die Art der Rejektion, vaskulär bzw. interstitiell, ist nur in 10 Fällen eindeutig festgelegt worden. Trotz der geringen Fallzahl läßt sich nachweisen, daß steroidsensiblere Rejek-

	Rejektionen ohne weiteren Anstieg der Kreatinin-Konz. nach viertägiger Behandlung	Rejektionen mit weiterem Anstieg der Kreatinin-Konz. nach viertägiger Behandlung
Patienten mit einer Rejektion	23% (7)	39% (7)
Patienten mit zwei Rejektionen	37% (11)	17% (3)
Patienten mit drei und mehr Rejektionen	40% (12)	44% (8)

Tabelle R15.: Rejektionshäufigkeit der Patienten mit einer steroid-sensibleren (ohne weiteren Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration) bzw. weniger steroidsensiblen (mit weiterem Anstieg der Kreatinin-Konzentration vier Tage nach Beginn der Rejektionsbehandlung) ersten akuten Rejektion

Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

tionen im betrachteten Patientenkollektiv signifikant seltener vaskulärer Art sind ($p < 0,05$).

In Tabelle R15 wird gezeigt, daß bei Patienten, deren erste akute Rejektion steroidsensibler bzw. weniger steroidsensibel gewesen ist, statistisch etwa gleich häufig weitere akute Rejektionen auftreten. Obwohl nur 17% der Patienten mit weniger steroidsensibler erster Rejektion insgesamt zweimal akut rezezieren gegenüber 37% der Patienten mit steroidsensiblerer erster Rejektion, ist der Unterschied nur tendenziell. Nur noch minimal ist der Unterschied der beiden Gruppen, wenn man den Anteil der Patienten mit einer Gesamtrejektionshäufigkeit von drei und mehr Rejektionen betrachtet.

- b) Zeitpunkt des Auftretens der ersten akuten Rejektion nach Transplantation und sein Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate

In Abbildung R9 wird dargestellt, wie häufig die erste und zweite akute Rejektion in einem in 5-Tages-Intervalle aufgeteilten Beobachtungs-

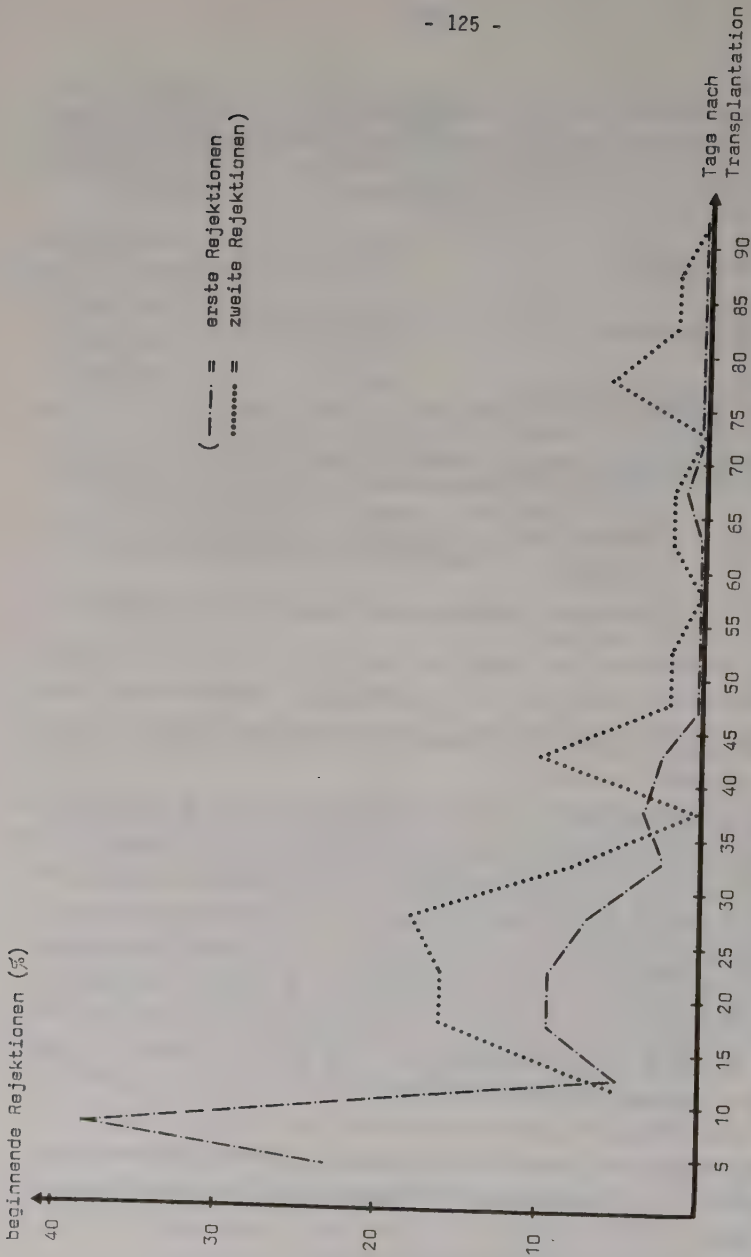


Abb. 19.: Häufigkeit des Beginns der ersten und zweiten akuten Rejektion während der ersten 100 Tage nach Transplantation. Der Prozentsatz der beginnenden ersten bzw. zweiten Rejektionen bezieht sich auf die Gesamtzahl der ersten bzw. zweiten Rejektionen. 2 erste und 7 zweite Rejektionen liegen außerhalb des betrachteten Zeitraumes.

zeitraum von 100 Tagen in den einzelnen Zeitintervallen beginnt. Betrachtet man die Kurve für die erste akute Rejektion, so liegt ein Häufigkeitsmaximum in den ersten 10 Tagen nach Transplantation. In diesem Zeitraum beginnen 62% (53 Rejektionen) aller ersten Rejektionen. Untersucht man diese beiden Zeitintervalle genauer, ergibt sich, daß in den ersten zwei Tagen keine Rejektion beginnt; am dritten Tag beginnen drei Rejektionen. Die Rejektionshäufigkeit steigt bis zum 7. Tag, an dem 11 Rejektionen beginnen, steil an, um dann ebenso steil wieder abzufallen. Am 9. und 10. postoperativen Tag liegt der Beginn von nur 2 bzw. 3 Rejektionen. D.h., innerhalb von 5 Tagen (3. - 7. Tag) beginnen 50% aller ersten akuten Rejektionen. Ein zweites flacheres Häufigkeitsmaximum liegt im Zeitraum des 15. - 30. postoperativen Tages, in dem 26% aller ersten akuten Rejektionen beginnen. Die Wahrscheinlichkeit des Beginns einer ersten akuten Rejektion fällt nach dem ersten postoperativen Monat steil ab, nur 10% der ersten Rejektionen beginnen nach dem 30. postoperativen Tag.

Betrachtet man die Kurve für die zweite akute Rejektion, so liegt ein Häufigkeitsmaximum zwischen dem 15. und 35. postoperativen Tag mit dem Beginn von 54% aller zweiten Rejektionen. Dieses Häufigkeitsmaximum deckt sich interessanterweise zeitlich fast genau mit dem 2. Häufigkeitsmaximum für den Beginn der ersten Rejektionen.

Im weiteren werden die ersten akuten Rejektionen, deren Beginn innerhalb von 7 Tagen nach Transplantation liegt, den ersten akuten Rejektionen, deren Beginn zwischen dem 8. - 30. postoperativen Tag liegt, gegenübergestellt.

In Abbildung R10 ist die kumulative Transplantatüberlebensrate der 39 Organe, deren Beginn der ersten Rejektion in den ersten 7 Tagen liegt, und der 40 Organe, deren Beginn der ersten Rejektion in den Zeitraum des 8. - 30. Tages nach Transplantation fällt, dargestellt. Die Transplantate mit früherem Rejektionsbeginn haben eine signifikant bessere Überlebensrate ($p < 0,05$). In den ersten beiden Monaten bleiben 89% der Transplantate mit frühem Rejektionsbeginn funktionstüchtig gegenüber nur 59% der Transplantate mit späterem Rejektionsbeginn. In den folgenden Monaten sinkt die kumulative Überlebensrate der Transplantate mit frühem Rejektionsbeginn stärker, so daß am Ende des Beobachtungszeitraumes von 18 Monaten der Unterschied der kumulativen Überlebensrate

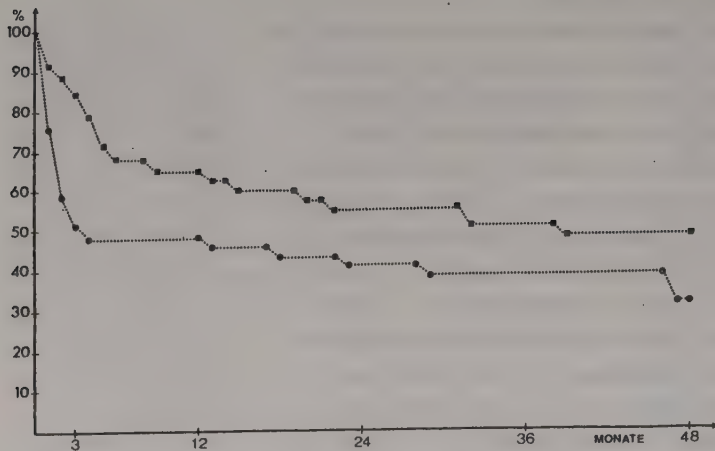


Abb. R10.: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Beginns der ersten akuten Rejektion

- (■ = Beginn der Rejektion innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation
● = Beginn der Rejektion zwischen dem 8.-30. Tag nach Transplantation)

Der Unterschied zwischen den Transplantatüberlebensraten ist signifikant; $p < 0,05$.

der früh rezezierenden mit 60% gegenüber den später rezezierenden Transplantaten mit 43% noch um 17% besser ist. Dieser Unterschied bleibt in etwa bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes von 48 Monaten erhalten. Entscheidend für die bessere kumulative Überlebensrate der Transplantate mit früherem Rejektionsbeginn sind also die ersten beiden Monate nach Transplantation.

In den Tabellen R16/R17 werden Merkmale der Rejektionen mit Beginn in den ersten 7 Tagen nach Transplantation Merkmalen der ersten Rejektionen mit Beginn zwischen dem 8. - 30. Tag nach Transplantation gegenübergestellt.

Tabelle R16 zeigt das Verhalten des Blutdruckes, der Proteinurie, der Leukozyten-Zahl und der Körpertemperatur; die Häufigkeit von in zeitlichem Zusammenhang mit der Rejektion stehenden Infektionen, die

Zahl der Rejektionen		Rejektionsbeginn in den ersten 7 Tagen nach Transplantation	Rejektionsbeginn zwischen dem 8.-30. Tag nach Transplantation
		39	40
Rejektionen während Hämodialyse		38% (15)	25% (10)
Blutdruck	Anstieg	64% (25)	58% (17)
	kein Anstieg	36% (14)	42% (12)
Proteinurie	Verschlechtg.	86% (6)	70% (7)
	keine Verschlechtg.	14% (1)	30% (3)
Leukozyten- Zahl vor und während der Rejektion	Anstieg	61% (22)	38% (14)
	keine Änderung	19% (7)	16% (6)
	Abfall	19% (7)	46% (17)
Leukopenie unter 4000/mm ³ *	mit	8% (3)	30% (11)
	ohne	92% (36)	70% (28)
immunsuppressive Dosis	reduziert	5% (2)	22% (9)
	nicht reduziert	95% (37)	78% (31)
Temperaturverlauf	38°C	42% (16)	26% (10)
	37°C-38°C	29% (11)	36% (14)
	37°C	29% (11)	38% (15)
Infektion *	Harnwegsinfekt	20% (7)	32% (12)
	viraler Infekt	0% (0)	14% (5)
	andere Infektionen	6% (2)	14% (5)
	ohne Infektionen	74% (26)	40% (15)
bleibende Verschlechtg. ⁺ der Kreatinin-Konz.	mit	5% (1)	23% (7)
	ohne	95% (21)	77% (23)
Funktionsverlust des Transplantates	mit	2% (1)	8% (3)
	ohne	98% (38)	92% (37)

Tabelle R16.: Vergleich der Rejektionen mit einem frühen (innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation) bzw. späterem (zwischen dem 8.-30. Tag nach Transplantation) Beginn

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
tendenzielle Unterschiede: +

Häufigkeit der Dosisreduktion eines Immunsuppressivums aufgrund einer Leukopenie unter $4000/\text{mm}^3$ und den Rejektionsausgang. Der gering häufigere Anstieg des Blutdrucks während der frühen Rejektionen und die Unterschiede in der Proteinurie und im Temperaturverlauf sind nicht signifikant. Betrachtet man das Verhalten der Leukozyten-Zahl, so kommt es während der frühen Rejektionen häufiger zu einem Anstieg und seltener zu einem Abfall im Vergleich mit den später beginnenden Rejektionen. Der Unterschied ist mit $p < 0,05$ signifikant. Bei 8% der frühen Rejektionen (3 Fälle) sinkt die Leukozyten-Zahl unter $4000/\text{mm}^3$ und macht in zwei Fällen eine Dosisreduktion notwendig. Bei den späteren Rejektionen kommt es bei 30% (11 Fälle) zu einer Leukopenie von weniger als $4000/\text{mm}^3$ und in 9 Fällen erfolgt eine Dosisreduktion; sowohl in der Häufigkeit der Leukopenien unter $4000/\text{mm}^3$ als auch in der Häufigkeit der Dosisreduktionen ist der Unterschied signifikant ($p < 0,05$). Während 74% der frühen Rejektionen ohne eine in zeitlichem Zusammenhang stehende Infektion verlaufen, beträgt dieser Anteil in der Gruppe der späteren Rejektionen nur 40%. In der Gruppe der späteren Rejektionen ist nicht nur der Anteil der Rejektionen mit gleichzeitiger Infektion signifikant höher ($p < 0,05$), auch bezogen auf das häufigere Auftreten viraler Infektionen ist der Unterschied signifikant ($p < 0,05$).

Bei tendenziell mehr Rejektionen, die zwischen dem 8. - 30. Tag nach Transplantation beginnen, kehrt die Kreatinin-Konzentration nicht mehr auf den Durchschnittswert vor Rejektion zurück, verglichen mit den frühen Rejektionen. Auch verlieren 8% der Transplantate mit späteren ersten Rejektionen ihre Funktion gegenüber nur 2% mit früheren ersten Rejektionen.

Die in Tabelle R17 dargestellten Parameter, die Rejektionsdauer, die Abnahme des Urinvolumens, der Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration, die Abnahme der Kreatinin-Clearance, die Abnahme der Elektrolytausscheidung im Harn und die Körpergewichtszunahme zeigen im Vergleich beider Gruppen nur geringe Unterschiede. Die Proteinausscheidung im Urin ist im Median mit 1,7 g/d während der frühen Rejektionen signifikant höher als die Proteinausscheidung von 1 g/d während der späteren Rejektionen ($p < 0,05$).

		Rejektionsbeginn in den ersten 7 Tagen nach Transplantation		Rejektionsbeginn zwischen dem 8.-30. Tag nach Transplantation	
Rejektionsdauer	(Tage)	3	6 - 11	3	6 - 9
Änderung des Urinvolumens	ml/d	-500 (-1700)	- 0	-400 (-1200)	- 0
Änderung der S.-Kreatinin-Konz.	$\mu\text{mol/l}$	36 0	- 80	22 0	- 110
Änderung der Kreatinin-Clearance	ml/min	-7 (-80)	- 0	-9 (-35)	- 0
Änderung der Na-Ausscheidung	mmol/d	-35 (-120)	- 120	-50 (-120)	- 120
Änderung der K-Ausscheidung	mmol/d	0 (-60)	- 50	0 (-50)	- 20
Änderung des Körpergewichtes	kg	1,2 (-1)	- 3,0	1,1 (-1)	- 2,5
Proteinurie * während der Rejektion	g/d	1,7 0,6	- 4,0	1,0 0,1	- 3,3

Tabelle R17.: Vergleich der Rejektionen mit einem frühen (innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation) bzw. späterem (zwischen dem 8.-30. Tag nach Transplantation) Beginn (Median und 80% - Bereich)

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
tendenzielle Unterschiede: +

In Tabelle R18 werden die Ergebnisse von 9 Biopsien während der früheren Rejektionen und 11 Biopsien während späterer Rejektionen gegenübergestellt. Es scheint, als wären Rejektionen interstitieller Art etwas häufiger in der Gruppe mit einem Rejektionsbeginn zwischen dem 8.-30. Tag.

In Tabelle R19 wird untersucht, ob Patienten mit einer frühen ersten Rejektion ein erhöhtes Risiko bezüglich weiterer Rejektionen haben gegenüber Patienten, deren erste Rejektion später beginnt. In 84% der

	Rejektionsbeginn in den ersten 7 Tagen nach Transplantation	Rejektionsbeginn zwischen dem 8.-30. Tag nach Transplantation
Zahl der bioptisch bewerteten Rejektionen	9	11
Art + interstitiell	3	7
der Rejektion vaskulär	4	4

Tabelle R18.: Bioptische Bewertung der Rejektionen mit einem frühen (innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation) bzw. späteren (zwischen dem 8.-30. Tag nach Transplantation) Beginn

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
tendenzielle Unterschiede: +

	Rejektionsbeginn in den ersten 7 Tagen nach Transplantation	Rejektionsbeginn zwischen dem 8.-30. Tag nach Transplantation
Patienten mit einer Rejektion	16% (6)	41% (16)
Patienten mit zwei Rejektionen	31% (12)	26% (10)
Patienten mit drei und mehr Rejektionen	53% (20)	33% (13)

Tabelle R19.: Rejektionshäufigkeit der Patienten mit einem frühen Beginn (innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation) bzw. späteren (zwischen dem 8.-30. Tag nach Transplantation) Beginn der ersten akuten Rejektion.

Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich
signifikant: $p < 0,05$.

Fälle, in denen die erste Rejektion innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation beginnt, kommt es im Verlauf zu weiteren Rejektionen gegenüber 59% der Fälle mit einem Beginn der ersten Rejektionen nach dem 7. postoperativen Tag. Dieser Unterschied ist mit $p < 0,05$ signifikant. Obwohl auch Patienten mit einer Gesamtrejektionshäufigkeit von zwei Rejektionen in der Patientengruppe, deren erste akute Rejektion früh beginnt, häufiger sind als in der Patientengruppe mit spätem Beginn der ersten akuten Rejektion, begründet sich die Signifikanz aus dem unterschiedlichen Anteil der Patienten mit einer Gesamtrejektionshäufigkeit von drei und mehr Rejektionen.

c) Zeitpunkt des Beginns der Rejektionsbehandlung und sein Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate

Die akuten ersten Rejektionen werden nach dem Zeitpunkt des Rejektionsbehandlungsbeginns in zwei Gruppen eingeteilt. Ist die Serum-Kreatinin-Konzentration mindestens einen Tag vor Beginn der Rejektionsbehandlung angestiegen, wird eine solche Rejektion der Gruppe mit spätem Rejektionsbehandlungsbeginn zugeordnet (26 Fälle). Steigt die Serum-Kreatinin-Konzentration erst am ersten Tag der Rejektionsbehandlung oder zu einem noch späteren Zeitpunkt der Rejektionsbehandlung, so wird eine solche Rejektion als früh behandelt angesehen und dieser Gruppe zugeordnet (22 Fälle). Der späteste Rejektionsbehandlungsbeginn war am 5. Tag nach Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration, der früheste Behandlungsbeginn war 4 Tage vor Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration. 21 Patienten sind am Tag des Anstiegs und ebenfalls 21 Patienten sind einen Tag vor Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration erstmalig einer Rejektionsbehandlung unterzogen worden.

In Abbildung R11 wird die kumulative Transplantatüberlebensrate der Transplantate mit früherem bzw. späterem Beginn der Behandlung der ersten akuten Rejektion dargestellt. Eindrucksvoll sinkt die kumulative Überlebensrate der Transplantate mit frühem Beginn der Rejektionsbehandlung auf 27% nach Ablauf eines Jahres, während in der Vergleichsgruppe nach 12 Monaten noch 58% der Transplantate funktionstüchtig sind. Im weiteren Verlauf fällt die kumulative Überlebensrate in beiden Gruppen fast im gleichen Ausmaß. Am Ende des Beobachtungszeitraumes von vier Jahren liegt die Überlebensrate der Patienten mit späterem

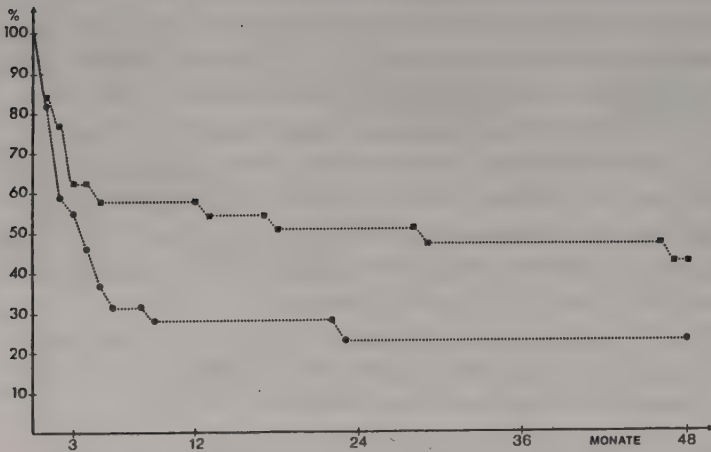


Abb. R11.: Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Beginns der Rejektionsbehandlung

(● = früher Beginn der Rejektionsbehandlung
■ = später Beginn der Rejektionsbehandlung)

Der Unterschied zwischen den Transplantatüberlebensraten ist nicht signifikant.

rem Rejektionsbehandlungsbeginn um 18% über der der Patienten mit früherem Beginn der Rejektionsbehandlung. Trotz des tendenziell deutlichen Unterschiedes zwischen beiden Gruppen ist eine Signifikanz nicht nachweisbar.

In den Tabellen R20/R21 werden die Merkmale der ersten akuten Rejektion mit früherem der mit späterem Rejektionsbehandlungsbeginn gegenübergestellt.

In keinem der in Tabelle R20 dargestellten Parameter unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant. Obwohl es prozentual bei deutlich mehr früh behandelten Rejektionen zu einer Verschlechterung der Proteinurie kommt, ist dieser Unterschied nur tendenziell. Die geringe Zahl der zu diesem Punkt auswertbaren Rejektionen ergibt sich, wie bereits S. 121 erwähnt, aus der nicht regelmäßigen Bestimmung der Pro-

		früher Behandlungsbeginn der Rejektion	später Behandlungsbeginn der Rejektion
Zahl der Rejektionen		23	26
Rejektionen während Hämodialyse		0% (0)	0% (0)
Blutdruck	Anstieg	42% (8)	47% (10)
	kein Anstieg	58% (11)	53% (11)
Proteinurie ⁺	Verschlehtg.	100% (7)	57% (4)
	keine Verschlehtg.	0% (0)	43% (3)
Leukozyten- Zahl vor / während der Rejektion	Anstieg	41% (9)	42% (10)
	keine Änderung	27% (6)	16% (4)
	Abfall	32% (7)	42% (10)
Leukopenie unter 4000/mm ³ vor / während der Rejektion	mit	18% (4)	19% (5)
	ohne	82% (22)	81% (21)
immunsuppressive Dosis	reduziert	13% (3)	15% (4)
	nicht reduziert	87% (20)	85% (22)
Temperaturverlauf	38°C	30% (7)	25% (6)
	37°C-38°C	26% (6)	42% (10)
	37°C	43% (10)	33% (8)
Infektion	Harnwegsinfekt	23% (5)	26% (6)
	viraler Infekt	14% (3)	4% (1)
	andere Infektionen	4% (1)	13% (3)
	ohne Infektionen	59% (13)	57% (13)
bleibende Verschlehtg. der Kreatinin-Konz.	mit	9% (2)	15% (4)
	ohne	91% (21)	85% (22)
Funktionsverlust des Transplantates	mit	13% (3)	12% (3)
	ohne	87% (20)	88% (23)

Tabelle R20.: Vergleich der Rejektionen mit einem frühen bzw. späten Rejektionsbehandlungsbeginn

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
tendenzielle Unterschiede: +

Rejektionsdauer (Tage)		früher Behandlungsbeginn der Rejektion		später Behandlungsbeginn der Rejektion	
		7 3	14	8 4	11
Änderung + des Urinvolumens	ml/d	-300 (-1200)	- 0	-400 (-1700)	- 0
Änderung * der S.-Kreatinin-Konz.	$\mu\text{mol/l}$	24 0	- 65	38 10	- 120
Änderung ** der Kreatinin-Clearance	ml/min	-4 (-30)	- 0	-16 (-40)	- (-4)
Änderung + der Na-Ausscheidung	mmol/d	-25 (-120)	- 35	-57 (-120)	- 120
Änderung der K-Ausscheidung	mmol/d	0 (-50)	- 50	0 (-50)	- 20
Änderung des Körpergewichtes	kg	1,6 0	- 4,0	1,3 0	- 4,0
Proteinurie während der Rejektion	g/d	1,2 0,6	- 4,3	1,2 0,1	- 3,3

Tabelle R21.: Vergleich der Rejektionen mit einem frühen bzw. späten Rejektionsbehandlungsbeginn
(Median und 80% - Bereich)

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
tendenzielle Unterschiede: +

teinausscheidung vor und während der Rejektion. Bezüglich des Verhaltens des Blutdruckes, der Leukozyten-Zahl, der Körpertemperatur, der Häufigkeit und Art der Infektionen und des Rejektionsausganges unterscheiden sich die beiden Gruppen nur gering.

In Tabelle R21 wird die maximale Änderung klinisch-laborchemischer Parameter während der Rejektion dargestellt. Der maximale Anstieg der Kreatinin-Konzentration spät behandelter Rejektionen ist signifikant höher ($p < 0,05$) und die Kreatinin-Clearance nimmt signifikant stärker ab ($p < 0,01$) im Vergleich zu Rejektionen mit frühem Behandlungsbeginn. Mit geringem tendenziellen Unterschied im Median bzw. im 80%-Bereich

		früher Behandlungsbeginn der Rejektion	später Behandlungsbeginn der Rejektion
Zahl der bioptisch bewerteten Rejektionen		5	6
Art der Rejektion	interstitiell	2	4
	vaskulär	1	2

Tabelle R22.: Bioptische Bewertung der Rejektionen mit einem frühen bzw. späten Rejektionsbehandlungsbeginn

signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
tendenzielle Unterschiede: +

	früher Behandlungsbeginn der Rejektion	später Behandlungsbeginn der Rejektion
Patienten mit einer Rejektion	27% (6)	31% (8)
Patienten mit zwei Rejektionen	36% (8)	23% (6)
Patienten mit drei und mehr Rejektionen	36% (8)	46% (12)

Tabelle R23.: Rejektionshäufigkeit der Patienten mit einem frühen bzw. späten Rejektionsbehandlungsbeginn.

Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich nicht
signifikant.

sinkt das Urinvolumen und die Natriumausscheidung bei spät behandelten Rejektionen stärker als bei früh behandelten Rejektionen. In der Höhe der Proteinurie und in der Zunahme des Körpergewichtes unterscheiden sich die beiden Gruppen nur gering.

Tabelle R22 zeigt die bioptische Bewertung von 5 früh behandelten und 6 spät behandelten Rejektionen. Die Häufigkeit interstitieller gegenüber vaskulärer Rejektionen ist in beiden bioptisch bewerteten Gruppen gleich.

In Tabelle R23 wird die Gesamtrejektionshäufigkeit der Patienten mit früh bzw. spät behandelter erster Rejektion betrachtet. Die Unterschiede sind gering und nicht signifikant, d.h., die Gesamtrejektionshäufigkeit der untersuchten Patienten ist nicht abhängig vom Behandlungsbeginn der ersten akuten Rejektion.

4. Diskussion

A. Rejektionshäufigkeit

Akute Rejektionen sind eine wesentliche Ursache für den Funktionsverlust transplanteder Nieren. Im untersuchten Patientenkollektiv verlieren 26% aller Transplantate ihre Funktion in unmittelbarer Folge einer akuten Rejektion. Es ist allgemein anerkannt, daß das Risiko eines solchen Transplantatfunktionsverlustes mit der Anzahl der Rejektionsepisoden steigt. Im folgenden Abschnitt wird der Einfluß prä- und postoperativer Parameter auf die Rejektionshäufigkeit diskutiert.

a) Einfluß präoperativer Parameter auf die Rejektionshäufigkeit

In Übereinstimmung mit anderen Studien (100, 102) haben das Empfänger-geschlecht, das Spendergeschlecht, die Übereinstimmung zwischen Empfänger- und Spendergeschlecht, das Patientenalter und die warme und kalte Ischämie-Zeit keinen Einfluß auf die Rejektionshäufigkeit. Überraschend ist, daß im untersuchten Patientenkollektiv die Rejektionshäufigkeit vortransfundierter Patienten gegenüber nicht vortransfundierten Patienten annähernd gleich ist und nicht vortransfundierte Patienten in der Gruppe ohne Rejektionen sogar prozentual gering häufiger sind, als es die Gesamtverteilung erwarten läßt (Tab. R1, S. 90). Berücksichtigt man jedoch, daß 2 der 3 nicht vortransfundierten Patienten ohne Rejektionen noch innerhalb der ersten Monats nach Transplantation aufgrund nicht immunologischer Ursachen (Enzephalitis, Herzrhythmusstörungen) sterben, und daß 6 der 15 nicht vortransfundierten Patienten (60%) in unmittelbarer Folge einer akuten Rejektion ihr Transplantat verlieren, so resultiert, daß auch im untersuchten Patientenkollektiv nicht vortransfundierte Patienten aufgrund immunologischer Ursachen häufiger ihre Transplantate verlieren als vortransfundierte Patienten. Die Bedeutung der Bluttransfusionen vor Transplantation für die kumulative Transplantatüberlebensrate ist in Teil I (Abb. D2, S. 18) gezeigt.

Dem fehlenden Einfluß des HLA-Matches (Locus A, B) auf die Rejektionshäufigkeit entspricht die Unabhängigkeit der kumulativen Überlebensrate vom HLA-A, B-Match. In Teil I der vorliegenden Arbeit ist darauf hingewiesen worden, daß die Ergebnisse des untersuchten Patientenkollektivs eher mit Ergebnissen nordamerikanischer als mit euro-

päischen Studien aufgrund der genetischen Heterogenität der transplantierten Patienten übereinstimmen.

Patienten mit einem Titer präformierter cytotoxischer Antikörper kleiner 50% zeigen im untersuchten Patientenkollektiv keine erhöhte Rejektionshäufigkeit gegenüber Patienten ohne nachweisbare cytotoxische Antikörper. Selbstverständlich sind nur Patienten mit negativem Cross-Match transplantiert worden. Vor allem neuere Studien (100, 41) kommen zu gleichen Ergebnissen; die Rejektionshäufigkeit ist unabhängig von präformierten cytotoxischen Antikörpern niedriger Titerstufen ($< 50\%$) bei negativem cytotoxischen Cross-Match vor Transplantation. Ältere Arbeiten finden einen negativen Einfluß präformierter cytotoxischer Antikörper (69).

Obwohl Patienten ohne nachweisbare HB_s-Antigene oder -Antikörper gegenüber Patienten mit Hepatitiskontakt eine signifikant längere Transplantatfunktionsdauer haben (Teil I, Tab. D4, S. 21), unterscheiden sie sich in ihrer Rejektionshäufigkeit nicht. Mögliche Gründe für die geringere Transplantatüberlebensrate sind in Teil I (S. 29) diskutiert.

b) Einfluß postoperativer Parameter auf die Rejektionshäufigkeit

Im untersuchten Patientenkollektiv haben Patienten, deren Azathioprin-Dosis, in wenigen Fällen auch die Cyclophosphamid-Dosis, aufgrund schwerer Leukopenien reduziert worden ist, signifikant mehr Rejektionen (Tab. R4, S. 95). 28% der ersten drei Rejektionen folgen einer Dosisreduktion, die im Median am 5. Tag vor Beginn der Rejektionsbehandlung erfolgt ist. Eine wesentliche Ursache der Leukopenien ist die proliferationshemmende Wirkung des Azathioprins auf das Knochenmark. Die Wirkung auf die Leukopoese erreicht 6-10 Tage nach Beginn der Azathioprin-Behandlung ihrer Höhepunkt (36). HAESSLEIN et al. (33) fanden in ihren Untersuchungen transplantierte Patienten, daß sich etwa 75% aller leukopenischen Episoden innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation ereignen. Dies entspricht einem Zeitraum, in dem sich 82% aller akuten Rejektionen des untersuchten Patientenkollektivs ereignen. 50% der ersten akuten Rejektionen liegen vor dem 7. Tag nach Transplantation, d.h. bevor die volle toxische Wirkung des Azathioprins auf das Knochenmark erreicht ist. Betrachtet man nur die ersten Rejek-

tionen, die nach dem 7. Tag beginnen, so geht in 30% dieser Rejektionen (Tab. R16, S. 128) eine Leukopenie mit nachfolgender Dosisreduktion voraus; ein Anteil, der sich nur gering von dem der 2. und 3. Rejektion unterscheidet (Tab. R5, S. 97). D.h., ist die volle proliferationshemmende Wirkung des Azathioprins nach etwa 7-tägiger Medikation erreicht, folgen im untersuchten Patientenkollektiv etwa ein Drittel der Rejektionen einer Leukopenie mit Dosisreduktion. Nach Absetzen von Azathioprin erholt sich die Leukozyten-Zahl innerhalb weniger Tage. Analog dazu schwindet die Immunsuppression, was experimentell mit Hilfe gemischter Lymphozyten-Kulturen nachgewiesen werden kann (3). Im untersuchten Patientenkollektiv liegen im Median 5 Tage zwischen dem Zeitpunkt der Dosisreduktion und dem Beginn der Rejektionsbehandlung, ein Zeitraum, der etwas länger ist, als es die in-vitro-Experimente mit gemischten Lymphozyten-Kulturen erwarten lassen. In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen finden BASTL et al. (4) ein signifikant höheres Risiko eines Transplantatfunktionsverlustes aufgrund von Rejektionen im Zusammenhang mit Leukopenien. Die Auffassung, daß die Reduktion der Azathioprin-Dosis wegen einer schweren Leukopenie eine Rejektion auslösen kann (33), ließe sich mit den vorliegenden Ergebnissen in Übereinstimmung bringen.

Im Teil I (S. 27) wird die Häufigkeit relativer Lymphopenien im Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate diskutiert. Die annähernd gleiche Häufigkeit von Lymphopenien in den vier Patientengruppen ohne, mit einer, mit zwei und mit drei oder mehr Rejektionen unterstützt die Auffassung, daß eine Immunsuppression, die Lymphopenien erzeugt, nicht gleichzeitig auch die Rejektionshäufigkeit herabsetzt.

Ohne Einfluß auf die Rejektionshäufigkeit im untersuchten Patientenkollektiv ist die Wahl und der Wechsel des Immunsuppressivums. Trotz unterschiedlicher Wirkungsweise und Toxizität von Azathioprin und Cyclophosphamid unterscheidet sich die Rejektionshäufigkeit der Patienten, die mit dem einen oder anderen Medikament behandelt worden sind, nur geringfügig (Tab. R4, S. 95).

Tendenzmäßig steigt die Zahl der Rejektionen mit der Zahl der Infektionen eines Patienten (Tab. R3, S. 94). Betrachtet wird weder die Art noch der Schweregrad der Infektion. Auch ist der zeitliche Bezug

sind nur Blutdruckänderungen von mehr als 20 mm Hg systolisch und 10 mm Hg diastolisch berücksichtigt worden. Im Gegensatz zu PICHLMAIER et al. (75), die einen Blutdruckanstieg als ein häufiges Begleitsymptom der Rejektionen ansehen, finden THIEL et al. (99) in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen nur in rund der Hälfte aller Rejektionen einen Blutdruckanstieg.

Im untersuchten Patientenkollektiv gehen 61% der ausgewerteten ersten akuten Rejektionen mit einer Körpertemperatur von über 37°C einher. Die erhöhte Körpertemperatur transplantierter Patienten kann mehrere Ursachen haben. Die Körpertemperatur steigt aufgrund bakterieller und viraler Infekte. Rejektionen sind eine weitere Ursache. Von geringerer Bedeutung ist Fieber, das allein durch die Medikation hervorgerufen wird (97). Nur in 56% der untersuchten Rejektionen (Abb. R2, S.103) ist keine in zeitlichem Zusammenhang mit der Rejektion stehende Infektion nachweisbar gewesen. Die Häufigkeit von Infektionen als einer möglichen Ursache erhöhter Körpertemperatur mindert die Bedeutung des Fiebers als diagnostisches Zeichen. So werten auch PICHLMAIER et al. (75) Fieber als diagnostisch unsicheres Zeichen einer Rejektion.

Zu einer der typischen Blutbildveränderungen während der Rejektion wird im allgemeinen die Leukozytose gezählt. Im untersuchten Patientenkollektiv kommt es nur in 50% der ausgewerteten Rejektionen zu einem Anstieg der Leukozyten-Zahl. In 31% der Rejektionen fällt die Zahl der Leukozyten. Ähnliche Ergebnisse zeigen Untersuchungen von THIEL et al. (99). Nach einer Studie von BASTL et al. (4) kommt es nur in 10% der Rejektionen zu einer Leukozytose gegenüber 56% leukopenisch verlaufenden Rejektionen. Die Abnahme der Leukozyten-Zahlen kann mehrere Ursachen haben. Auf die Bedeutung des Azathioprins bzw. Cyclophosphamids als eine Ursache ist bereits hingewiesen worden (S. 139). Eine weitere Möglichkeit ist, daß eine schwere Rejektion mit systemischer Manifestation durch eine Knochenmarkssuppression eine Hemmung der Granulopoese bedingt (4), was aber eine Abnahme der Leukozyten-Zahl zu Beginn der Rejektion nicht erklären würde. Eine dritte mögliche Ursache sind Virus-Infektionen. Im untersuchten Patientenkollektiv gehen 9% der Rejektionen mit einem viralen Infekt einher. Von besonderer Bedeutung sind Infektionen mit Viren der Herpes-Gruppe, von denen vor allem primäre Zytomegalie-Virus-Infektionen eine relativ häufige Ursache von Leukope-

nien bei transplantierten Patienten sind. Auch für einen Anstieg der Leukozyten-Zahlen lassen sich neben Rejektionen andere Ursachen nennen (z.B. bakterielle Infektionen). Dies zeigt, daß das Verhalten der Leukozyten-Zahlen ein eher unsicheres Zeichen der Rejektionsdiagnostik ist.

Als ein weiteres Merkmal der akuten Rejektion wird die Reversibilität der meisten Veränderungen durch eine gezielte Rejektionsbehandlung genannt (91). So kommt es auch im untersuchten Patientenkollektiv nur in 4% der Rejektionen zu einem unmittelbaren Transplantatfunktionsverlust. Die Bedeutung von Merkmalen der ersten akuten Rejektion auf die kumulative Transplantatüberlebensrate wird unter Punkt D. diskutiert.

C. Einfluß der Rejektionshäufigkeit auf die Dauer der Transplantatfunktion

Betrachtet man die Transplantatüberlebensrate der Patienten ohne Rejektionen, mit einer Rejektion, mit zwei Rejektionen, mit drei Rejektionen und mit mehr als drei Rejektionen (Abb. R3, S. 106), so unterscheiden sich die Transplantatüberlebensraten dieser fünf Gruppen am Ende des vierjährigen Beobachtungszeitraumes nur gering. Dieser unerwartet geringe Unterschied hat mehrere Gründe: Im vierjährigen Beobachtungszeitraum ändert sich die Häufigkeit bestimmter zum Transplantatfunktionsverlust führender Ursachen. Während unmittelbar nach Transplantation chirurgische Komplikationen und Infektionen die Hauptursache des Funktionsverlustes sind, liegt die Bedeutung akuter Rejektionen als Ursache des Transplantatfunktionsverlustes besonders im 2. bis 6. Monat nach Transplantation (Tab. R10, S. 107). Transplantate, die z.B. aufgrund einer nachgewiesenen Transplantatarterienthrombose funktionsuntüchtig sind und deshalb wenige Tage nach Transplantation entfernt werden, können keiner Rejektionsepisode unterliegen. D.h., es kommt zum Verlust der Transplantatfunktion bzw. zu fehlender Funktionsaufnahme vor Beginn einer möglichen Rejektion. Aufgrund dieser Art des Transplantatfunktionsverlustes sinkt die kumulative Überlebensrate der Transplantate der Gruppe ohne Rejektionen im ersten Monat stark ab. Im Gegensatz dazu muß ein Transplantat, dessen Funktion aufgrund einer 3. Rejektion verlorengegangen ist, im Median zwei Monate funktionstüchtig gewesen sein, da die 3. Rejektion im Median erst zu diesem Zeitpunkt beginnt. Der relativ geringe Unterschied der kumulativen Transplantatüberlebensraten

am Ende des vierjährigen Beobachtungszeitraumes der fünf betrachteten Gruppen ergibt sich also dadurch, daß unmittelbar nach Transplantation ein Teil der Transplantate, noch bevor Rejektionen eine wesentliche Bedeutung für den Transplantatfunktionsverlust erlangen, aufgrund nicht rejektionsbedingter Ursachen ihre Funktion verlieren bzw. nicht aufnehmen. Der andere Teil der Transplantate ohne bzw. mit einer Rejektion bleibt in einem hohen Prozentsatz funktionstüchtig. Entsprechend fallen die Survival-Kurven dieser Gruppen unmittelbar nach Transplantation stark ab, sinken aber im weiteren Verlauf nur noch gering. Die Transplantate, die nach Transplantation über einen längeren Zeitraum funktionstüchtig sind, unterliegen dem Risiko von Rejektionen. Ereignen sich in einem Transplantat mehrere Rejektionen, so steigt das Risiko eines rejektionsbedingten Transplantatfunktionsverlustes. Entsprechend fallen die Survival-Kurven der Transplantate mit 3 und mehr Rejektions-episoden besonders zwischen dem 2.-12. Monat. Die kumulative Transplantatüberlebensrate aller fünf betrachteten Gruppen unterscheidet sich nach 24 Monaten nur noch gering. Es scheint, daß im untersuchten Patientenkollektiv das Risiko eines Transplantatfunktionsverlustes unmittelbar nach Transplantation aufgrund der oben genannten Ursachen in etwa dem Risiko eines Transplantatfunktionsverlustes nach mehreren Rejektionen entspricht.

Unter der Voraussetzung einer Funktionsaufnahme und einer minimalen Funktionsdauer von einem Monat - d.h. unter weitgehendem Ausschluß nicht rejektionsbedingter Transplantatverluste - zeigt sich der signifikante Einfluß der Rejektionshäufigkeit auf die kumulative Transplantatüberlebensrate (Abb. R2, S. 103). Daß mit zunehmender Rejektionshäufigkeit die kumulative Transplantatüberlebensrate sinkt, wird durch eine Reihe von Untersuchungen bestätigt (25, 26, 49, 50, 79, 85). Außerdem kommt es mit steigender Anzahl behandelter Rejektionen zu häufigerem Auftreten von Komplikationen (25). Wegen der geringeren Erfolgsaussichten wiederholter Rejektionsbehandlungen bei steigendem Komplikationsrisiko behandeln SALVATIERRA et al. (85) nur maximal 2 Rejektionsepisoden eines Patienten. FINKELSTEIN et al. (26) erwägen eine Transplantatektomie bereits nach zwei Rejektionen. Andererseits zeigen Untersuchungen von PETERS et al. (73) in Obereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen, daß Transplantate trotz mehrerer Rejektionen eine gute Langzeitfunktion haben können. Eine Transplantatektomie bedeutet für den Patienten eine erneute

Aufnahme in das Hämodialyseprogramm mit einer möglichen zweiten Nierentransplantation. Untersuchungen von OPELZ et al. (65) an 1900 retransplantierten Patienten zeigen eine gering, aber signifikant schlechtere Ein-Jahres-Oberlebensrate im Vergleich mit Ersttransplantationen. Berücksichtigt man den relativ hohen Anteil funktionstüchtiger Transplantate nach 3 und mehr Rejektionen, scheint ein Behandlungsprogramm, das die Möglichkeit der Behandlung von mehreren Rejektionen sonst gut funktionierender Organe strikt ausschließt, fraglich.

D. Merkmale der ersten akuten Rejektion und ihr Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate

Untersucht worden ist, ob ein Zusammenhang zwischen Merkmalen der ersten akuten Rejektion, wie dem Grad der Änderung klinisch-laborchemischer Parameter während der Rejektion, dem Zeitpunkt des Rejektionsbeginns, dem Zeitpunkt des Rejektionsbehandlungsbeginns und der kumulativen Transplantatüberlebensrate besteht.

a) Zusammenhang zwischen dem Grad der Änderung klinisch-laborchemischer Parameter während der ersten akuten Rejektion und der kumulativen Transplantatüberlebensrate

Nahezu deckungsgleich verlaufen die Survival-Kurven der Transplantate, deren erste Rejektion sich im Grad der Abnahme des Urinvolumens und im Grad der Abnahme der Kreatinin-Clearance unterscheidet (Abb. R5/R7, S. 116/118). Auch der tendenzmäßig stärkere Abfall der kumulativen Transplantatüberlebensrate der Transplantate mit einem stärkeren Anstieg der Kreatinin-Konzentration während der ersten akuten Rejektion gegenüber den Transplantaten mit einem geringeren Anstieg der Kreatinin-Konzentration ist gering und nicht signifikant (Abb. R6, S. 117). D.h., der Grad der Änderung dieser drei Parameter hat keine prognostische Bedeutung für die Langzeitfunktion der Transplantate.

Betrachtet man dagegen steroidsensiblere gegenüber weniger steroidsensiblen Rejektionen (Abb. R8, S. 119), so haben weniger steroidsensible Rejektionen erwartungsgemäß eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich der Transplantatfunktion. Das erhöhte Risiko des Transplantatfunktionsverlustes liegt innerhalb der ersten 5 - 6 Monate nach Trans-

plantation. Gleichzeitig gehen diese Rejektionen signifikant häufiger mit Infektionen einher. Ein möglicher Grund dafür ist die Ausdehnung der Rejektionsbehandlungsdauer auf mehr als 3 Tage. Weniger steroidsensible Rejektionen unterscheiden sich signifikant von steroidsensibleren Rejektionen durch eine stärkere maximale Zunahme der Proteinurie, ein Hinweis auf die stärkere Zunahme der Membranpermeabilität der Glomerula. Nur geringe Unterschiede in der maximalen Änderung der Kreatinin-Konzentration, der Kreatinin-Clearance und des Urinvolumens sind festzustellen. Histologisch sind weniger steroidsensible Rejektionen im untersuchten Patientenkollektiv signifikant häufiger vom vaskulären Typ.

D.h., im Gegensatz zur maximalen Änderung der Kreatinin-Konzentration, der Kreatinin-Clearance und des Urinvolumens während der Rejektion ist ein anhaltender Anstieg der Kreatinin-Konzentration vier Tage nach Beginn der Rejektionsbehandlung ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Trotz Ausdehnung der Rejektionsbehandlung auf mehr als 3 Tage läßt sich nur in 20% der Fälle eine lebenserhaltende Funktion von mehr als 9 Monaten bei einem signifikant erhöhten Infektionsrisiko erreichen.

- b) Zeitpunkt des Auftretens der ersten akuten Rejektion nach Transplantation und sein Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate

Im untersuchten Patientenkollektiv lassen sich zwei Häufigkeitsmaxima für den Beginn der ersten akuten Rejektion nachweisen (Abb. R9, S. 125). Ein frühes Häufigkeitsmaximum liegt zwischen dem 3. - 7. Tag, ein spätes zwischen dem 15. - 30. Tag nach Transplantation. Da Patienten, die bis zum 1.1.1977 transplantiert worden sind, in den ersten Tagen nach Transplantation eine höhere Methylprednisolon-Dosis bekommen haben als Patienten, die in den Jahren 1977 - 1979 transplantiert worden sind (S. 11), liegt die Annahme nahe, daß sich der Beginn der ersten akuten Rejektion früh transplanterter Patienten aufgrund der initial hohen Methylprednisolon-Dosis auf einen späteren Zeitpunkt verschoben hat. Tatsächlich sind 60% der Patienten mit einem späteren Rejektionsbeginn vor dem 1.1.1977 transplantiert worden und umgekehrt sind 70% der Patienten mit einem frühen Rejektionsbeginn nach dem 1.1.1977 transplantiert worden. Schwierig zu beurteilen ist, ob auch ohne die initial hohe Methylprednisolon-Therapie früh transplanterter Patienten ein spätes Häufigkeits-

maximum für den Beginn der ersten akuten Rejektion aufgetreten wäre. Für ein erhöhtes Rejektionsrisiko zwischen dem 15. - 35. Tag nach Transplantation spricht, daß neben den ersten Rejektionen auch die zweiten Rejektionen der Patienten mit einer frühen ersten Rejektion in diesem Zeitraum ein Häufigkeitsmaximum haben und daß Patienten mit einer späten ersten Rejektion signifikant weniger Rejektionskrisen insgesamt durchmachen, da das Risiko einer zweiten Rejektion nach dem 35. Tag nach Transplantation geringer zu werden scheint.

Vergleicht man die kumulative Transplantatüberlebensrate der Patienten mit einer früheren bzw. späteren ersten akuten Rejektion, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Die kumulative Transplantatüberlebensrate der Patienten mit einer früher beginnenden ersten akuten Rejektion ist im Beobachtungszeitraum von vier Jahren signifikant besser als die der Patienten mit einer später beginnenden ersten akuten Rejektion (Abb. R10, S. 127).

In welchen Merkmalen unterscheiden sich die früheren von den späteren ersten akuten Rejektionen? Spätere Rejektionen gehen signifikant häufiger mit einer Infektion einher. Signifikant häufiger fällt bei späteren Rejektionen die Zahl der Leukozyten und erreicht Werte, die eine Reduktion der Azathioprin-dosis notwendig machen. Das häufigere Auftreten von Infektionen während späterer Rejektionen ist u.a. bedingt durch eine längere hochdosierte Steroidbehandlung der Patienten mit einem späteren Rejektionsbeginn. Infektionen mit Viren der Herpes-Gruppe, die für transplantierte Patienten von besonderer Bedeutung sind (19), treten gehäuft erst nach einer Latenzzeit auf. SUWANSIRIKUL et al. (97) finden in Untersuchungen eine Latenzzeit von 2 Wochen - 26 Monate für den Beginn primärer und 3 Wochen - 6 Monate für den Beginn sekundärer Zytomegalie-Virus-Infektionen nach Transplantation. D.h., der Zeitpunkt des Beginns der Zytomegalie-Virus-Infektionen liegt im Mittel später als der für den Beginn erster akuter Rejektionen. Nur spät beginnende erste Rejektionen und früh beginnende Zytomegalie-Virus-Infektionen fallen zeitlich zusammen. Auf die besondere Bedeutung von Infektionen für den Transplantatfunktionsverlust in der frühen Phase nach Transplantation ist bereits unter Punkt C. hingewiesen. Betrachtet man den Verlauf der Survival-Kurven der Transplantate mit früherem bzw. späterem Beginn der ersten akuten Rejektion, so unterscheidet er sich we-

sentlich in den beiden ersten Monaten nach Transplantation. - Der Grund für das gehäufte Auftreten von Leukopenien während später beginnender Rejektionen ist u.a. das signifikant häufigere Auftreten von viralen Infektionen während späterer Rejektionen. Auch mag eine Rolle spielen, daß die volle toxische Wirkung des Azathioprins erst 6-10 Tage nach Beginn der Medikation erreicht ist (36). In Untersuchungen von BASTL et al. (4) führen Rejektionen, die mit einer Leukopenie einhergehen, signifikant häufiger zum Verlust der Transplantatfunktion.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Im untersuchten Patientenkollektiv ist eine mögliche Ursache für den späteren Beginn der ersten akuten Transplantatrejektion eines Teiles der Patienten eine erhöhte Steroidmedikation unmittelbar nach Transplantation. Diese später beginnenden Rejektionen gehen gehäuft mit Infektionen und Leukopenien einher und verschlechtern die Prognose für die Transplantatfunktionsdauer in einem stärkeren Maße als früher beginnende Rejektionen.

- c) Zeitpunkt des Beginns der Rejektionsbehandlung und sein Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate

1963 führten GOODWIN et al. (30) die hochdosierte Prednisolon-Medikation zur Behandlung akuter Rejektionskrisen ein. Seit dieser Zeit ist die Steigerung der Steroidmedikation ein üblicher Bestandteil der Rejektionsbehandlung; ein allgemein akzeptiertes Dosierungsschema existiert allerdings nicht. Sowohl die Art des Steroids als auch die Höhe der Einzel- und Gesamtdosis und das Dosierungsintervall werden unterschiedlich angegeben (13, 29, 40, 44, 83, 100, 101). Demgegenüber ist es eine allgemeine Auffassung, daß eine Rejektionsbehandlung in einem möglichst frühen Stadium der Rejektion begonnen werden muß, um erfolgreich zu sein. Ein Ausdruck dieser Auffassung ist das Bemühen, Tests zu entwickeln, mit denen sich Rejektionen möglichst früh erkennen lassen. Andererseits schreiben SALAMAN und COUHIG, daß es keine publizierte Erfahrung über die Bedeutung eines möglichst frühen Rejektionsbehandlungsbeginns zu geben scheint (84).

Im untersuchten Patientenkollektiv wird die kumulative Transplantatüberlebensrate der Patienten mit einem frühen Beginn der Rejektionsbehandlung der kumulativen Transplantatüberlebensrate der Patienten mit einem späteren Beginn der Behandlung der ersten akuten Rejektion gegen-

übergestellt. Die Gruppe der Transplantate mit einem späteren Beginn der Rejektionsbehandlung hat keine schlechtere kumulative Überlebensrate. Tendenzmäßig fällt die kumulative Transplantatüberlebensrate besonders in den ersten Monaten nach Transplantation in dieser Gruppe sogar in einem geringeren Maße (S. 132ff.). Betrachtet man die Änderung der Parameter während der Rejektion, so zeigen Transplantate mit einem späten Beginn der Rejektionsbehandlung eine deutlich stärkere Funktionseinbuße während der Rejektion, ausgedrückt durch die signifikant größere Abnahme der Kreatinin-Clearance und den signifikant stärkeren Anstieg der Kreatinin-Konzentration, gegenüber Transplantaten mit früh behandelten Rejektionen.

Eine Reihe von Untersuchungen zeigt, daß Steroide immunologische Reaktionen abschwächen und entzündliche Reaktionen vermindern. In Übereinstimmung damit kommt es bei einem frühen Beginn der Rejektionsbehandlung zu einer geringeren Einbuße der Transplantatfunktion während der Rejektion. Bereits auf den Seiten 115ff. wird gezeigt, daß der Grad der Funktionseinbuße während der Rejektion im untersuchten Patientenkollektiv nicht mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate korreliert. Weniger bekannt sind die Mechanismen, die zu einer Langzeit-Toleranz zwischen Empfänger und Transplantat führen und die Umstände, die eine solche Langzeit-Toleranz fördern. So scheint ein früher Rejektionsbehandlungsbeginn, der die immunologische Auseinandersetzung zwischen Empfänger und Transplantat in einem frühen Stadium der Rejektion vermindert, nicht notwendig auch die Langzeit-Toleranz zu fördern. Aufgrund von Erfahrungen mit Herz-transplantierten Ratten weisen SALAMAN et al. (84) auf eine mögliche Verlängerung der Transplantatfunktionsdauer bei spätem Beginn der Rejektionsbehandlung hin. In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen scheint die Bedeutung eines möglichst frühen Rejektionsbehandlungsbeginns für die Langzeit-Funktion des Transplantates fraglicher als allgemein angenommen.

Zusammenfassung und Schlußfolgerung

Der Arbeit liegen die Daten von 108 in der Zeit vom 1.1.1973 bis zum 31.12.1979 nierentransplantierten Patienten zugrunde.

Die kumulative Transplantatüberlebensrate betrug in diesem Patientenkollektiv 82% nach einem Monat, 58% nach einem Jahr, 50% nach 2 und 41% nach 4 Jahren. Die zeitlich später transplantierten Patienten (Nr. 55 - 108, 1978 - 1979) wiesen signifikant bessere Ergebnisse auf als die erste Patientengruppe (Nr. 1 - 54, 1973 - 1977), die Transplantatüberlebensrate stieg von 44% auf 73% im ersten Jahr, von 42% auf 59% im zweiten Jahr und von 34% auf 54% im vierten Jahr.

I. Einfluß von prä- und postoperativen Parametern auf die kumulative Transplantatüberlebensrate

a) Präoperative Parameter

Präoperative Bluttransfusionen führten im Gesamtkollektiv unabhängig von der Transfusionsfrequenz zu einer signifikanten Verbesserung der Transplantatüberlebensrate. In der Patientengruppe mit ausschließlich primärer Funktionsaufnahme kam es hingegen unabhängig vom Transfusionsprogramm zu keiner Veränderung der Transplantatüberlebensraten im Beobachtungszeitraum. Der Transfusionseffekt wurde weiterhin durch die Tatsache eingeschränkt, daß Patienten ohne präoperative Bluttransfusionen überwiegend zu einem frühen Zeitpunkt transplantiert wurden und ihr Transplantat häufig aus nicht-immunologischen Gründen verloren.

Präoperativer Hepatitis-B-Kontakt (Antigen-positiv/-negativ) trat signifikant häufiger in der Patientengruppe mit einer Transplantatfunktion unter 2 Jahren auf.

Die übrigen Parameter (Patienten- und Spenderalter, Hämodialyse-Dauer vor Transplantation, Übereinstimmung im HLA-A,B-/ABO-Rh-System, zytotoxische Antikörper, kalte und warme Ischämie-Zeit) hatten keinen signifikanten Einfluß auf die Transplantatüberlebensrate.

b) Postoperative Parameter

Parameter der unmittelbar postoperativen Periode (maximale Kreatinin-Clearance, Retikulozyten-Parameter) korrelierten weder mit der Trans-

plantatüberlebensrate noch mit der Erythropoese (gemessen am Vermögen, einen Hb-Wert von 12 g/100 ml zu erreichen).

Niedrige Serum-Kreatinin-Konzentrationen korrelierten einerseits mit einer Transplantatüberlebensrate von mehr als 2 Jahren, andererseits mit dem Erreichen eines Hb-Wertes von mehr als 12 g/100 ml.

Faktoren (Immunsuppression, Virusinfektionen etc.), die zu lymphopenischen Episoden unter 10% führten, wirkten sich nachteilig auf die Transplantatüberlebensrate aus.

II. Das primäre Transplantatversagen nach Nierentransplantation

a) Häufigkeit und Dauer des primären Transplantatversagens

Eine Zunahme der kalten Ischämie-Zeit von 16 h auf 22 h führte zu einem signifikanten Anstieg des primären Transplantatversagens von 44% auf 72%. Gleichzeitig kam es im Beobachtungszeitraum zu einer Zunahme der postoperativen Hämodialyse-Dauer von 8 auf 18 Tage. Eine Ursache hierfür waren früh einsetzende erste Rejektionen, die - bedingt durch Reduzierung der postoperativen Steroid-Dosis von 1000 mg/d auf 80 mg/d - im zweiten Zeitabschnitt (Pat.-Nr. 55 - 108) zu 50% bereits vor dem 6. postoperativen Tag auftraten. Auch die Häufigkeit von Infektionen und chirurgischen Komplikationen nahm bei längerer postoperativer Hämodialyse-Dauer zu, insgesamt ließ sich jedoch kein Unterschied zwischen Patienten mit primärer und sekundärer Funktionsaufnahme feststellen.

Alle übrigen Parameter (Empfänger- und Spender-Alter, Hämodialyse-Dauer vor Transplantation, präoperative Bluttransfusionen, warme Ischämie-Zeit, Empfänger- und Spendergeschlecht, Geschlechtsübereinstimmungen, intraoperative Komplikationen, Hepatitis-B-Kontakt, ABO-/Rh-/HLA-A,B-System) korrelierten weder mit der Häufigkeit noch mit der Dauer des primären Transplantatversagens.

b) Erholung der Transplantatfunktion

Bei Patienten mit niedrigen postoperativen Retikulozyten- (unter 15%) und Hb-Werten (unter 7 g/100 ml) sowie einem niedrigen Urinvolumen (unter 500 ml/d) war mit einem längerfristigen Funktionsverlust des Transplantates zu rechnen. Für keinen dieser Parameter ließen sich jedoch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der postoperativen Hämö-

dialyse-Dauer finden.

Die wöchentlich durchgeführten szintigraphischen Kontrollen zeigten nur in 5% aller Patienten mit primärem Transplantatversagen eine Durchblutungszunahme vor Funktionsaufnahme und eigneten sich daher nur begrenzt zur Vorausbestimmung dieses Zeitpunktes. Dem unmittelbar postoperativ erstellten Szintigramm kam hingegen die wichtige Aufgabe zu, ein irreversibles Transplantatversagen auszuschließen. Bei guter postoperativer Durchblutung eines anurischen Transplantates konnte in 96% eine sekundäre Funktionsaufnahme erwartet werden.

Während die Hb-Werte überwiegend erst nach Funktionsaufnahme anstiegen, konnte bei längerer Hämodialyse-Dauer (über 20 Tage) schon durchschnittlich 13 Tage vor Funktionsaufnahme ein Anstieg der Retikulozyten-Werte beobachtet werden.

c) Einflüsse auf die Transplantatüberlebensrate

Patienten mit primärem Transplantatversagen erreichten signifikant später Serum-Kreatinin-Konzentrationen unter $200 \mu\text{mol/l}$ als Patienten mit primärer Funktionsaufnahme, nach längerer postoperativer Hämodialyse-Dauer war die Ausscheidung größerer Kreatinin-Mengen im Urin (über 15 mmol/d) signifikant verzögert. Die Elektrolyt-Ausscheidung, gemessen am Quotienten Natrium-/Kalium-Urinmenge, normalisierte sich hingegen mit zunehmender Hämodialyse-Dauer, eine Polyurie wurde seltener beobachtet.

Trotz dieser Hinweise auf eine glomeruläre Funktionseinschränkung nach sekundärer Funktionsaufnahme konnte eine Verschlechterung der Transplantatüberlebensrate durch eine akute tubuläre Nekrose in der vorliegenden Untersuchung nicht festgestellt werden, Patienten mit sekundärer Funktionsaufnahme wiesen sogar tendenziell bessere Ergebnisse auf.

Auch andere Parameter der frühen postoperativen Phase (Retikulozyten-Werte, maximale Kreatinin-Clearance) hatten keinen signifikanten Einfluß auf die Transplantatüberlebensrate.

Der prognostische Wert von Funktionsparametern der Frühphase scheint somit recht begrenzt zu sein. Das längerfristige Transplantatergebnis wird vor allem durch die Ausbildung einer dauerhaften Immuntoleranz be-

stimmt, für die Funktionsparameter der Frühphase nur indirekte Hinweise liefern können.

III. Merkmale und Auswirkungen der akuten Transplantatrejektion

A. Rejektionshäufigkeit

Im untersuchten Patientenkollektiv haben das Empfängergeschlecht, das Spendergeschlecht, die Übereinstimmung zwischen beiden Geschlechtern, das Patientenalter, die warme und kalte Ischämie-Zeit, der Grad der Übereinstimmung beim HLA-Match (Locus A, B), präformierte cytotoxische Antikörper niedriger Titerstufen ($< 50\%$) bei negativem Cross-Match und der nachgewiesene Hepatitis-B-Kontakt keinen Einfluß auf die Rejektionshäufigkeit. D.h., die untersuchten präoperativen Parameter eignen sich nicht zur Auswahl eines möglichen Empfängers. Auch die Wahl und der Wechsel des Immunsuppressivums (Azathioprin/Cyclophosphamid) zeigt keinen Einfluß auf die Rejektionshäufigkeit trotz bestehender Unterschiede in der Wirkungsweise und im Bereich der Nebenwirkungen. Kein Zusammenhang läßt sich zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Lymphopenien und der Rejektionshäufigkeit nachweisen - eine Immunsuppression, die Lymphopenien erzeugt, setzt nicht gleichzeitig auch die Rejektionshäufigkeit herab.

Patienten, bei denen Leukopenien unterschiedlicher Ursache mit nachfolgend notwendiger Reduktion der immunsuppressiven Dosis auftreten, erleiden signifikant häufiger Rejektionskrisen. Etwa ein Drittel der ersten drei Rejektionskrisen folgen einer Dosisreduktion. Im Median erfolgt die Dosisreduktion 5 Tage vor dem ersten Rejektionsbehandlungstag. Für den Patienten bedeuten diese leukopenischen Krisen ein Risiko in doppelter Hinsicht. Wegen der Gefahr einer schweren Infektion während einer solchen Krise wird die immunsuppressive Dosis reduziert, gleichzeitig damit aber das Rejektionsrisiko gesteigert.

B. Merkmale der akuten Rejektion

Untersucht worden sind Merkmale von 88 akuten ersten Rejektionen, deren Behandlung im Median 8 Tage nach der Transplantation begonnen hat. Mit einer Konstanz von über 90% der untersuchten Rejektionen fällt das tägliche Urinvolumen und die Kreatinin-Clearance bei ansteigender

Serum-Kreatinin-Konzentration. Im Median ist eine Änderung dieser Parameter bereits 1-2 Tage vor dem Rejektionsbehandlungsbeginn feststellbar. Sehr viel weniger konstant tritt eine Änderung der anderen in diesem Zusammenhang untersuchten Parameter auf (Leukozyten-Zahl im Blut, Blutdruck, Osmolarität des Urins, Körpergewicht, Körpertemperatur, Ausscheidung von Natrium, Kalium und Proteinen im 24-Stunden-Urin). Obwohl in Obereinstimmung mit anderen Untersuchungen die Serum-Kreatinin-Konzentration, die Kreatinin-Clearance und das Urinvolumen anderen einfach zu bestimmenden klinisch-laborchemischen Parametern als diagnostisches Merkmal überlegen sind, muß in ihrer Bewertung berücksichtigt werden, daß neben Rejektionen auch andere Ursachen zu einer entsprechenden Änderung dieser Parameter führen können.

36 von 81 ausgewerteten Rejektionen geht eine Infektion unmittelbar voraus oder tritt während der Rejektion auf, wobei vor allem Harnwegsinfekte eine besondere Rolle spielen. Ob Infektionen eher Ursache oder Folge einer Rejektion sind und wie groß die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Zusammentreffens ist, läßt sich anhand der vorliegenden Arbeit nicht entscheiden.

Bei 4 Patienten kommt es aufgrund der ersten akuten Rejektion zum irreversiblen Funktionsverlust des Transplantates; 2 weitere Patienten sterben während der ersten akuten Rejektion.

C. Einfluß der Rejektionshäufigkeit auf die Dauer der Transplantatfunktion

In Obereinstimmung mit anderen Untersuchungen kann nachgewiesen werden, daß mit zunehmender Rejektionshäufigkeit das Risiko eines rejektionsbedingten Transplantatfunktionsverlustes steigt. Während unmittelbar nach Transplantation vor allem Infektionen und chirurgische Komplikationen Ursache des Funktionsverlustes sind, erlangen akute Rejektionen im 2.-12. Monat nach Transplantation eine besondere Bedeutung. Unter Ausschluß der frühen, weitgehend nicht rejektionsbedingten Transplantatfunktionsverluste kann ein signifikanter Unterschied der kumulativen Transplantatüberlebensrate bei steigender Rejektionshäufigkeit nachgewiesen werden.

D. Merkmale der ersten akuten Rejektion und ihr Zusammenhang mit der kumulativen Transplantatüberlebensrate

Unterschiede im Grad der Änderung klinisch-laborchemischer Parameter während der akuten ersten Rejektion, im Zeitpunkt des Rejektionsbeginns und im Zeitpunkt des Rejektionsbehandlungsbeginns sind im Hinblick auf einen möglichen Einfluß auf die kumulative Transplantatüberlebensrate untersucht worden.

Ohne Einfluß auf die kumulative Transplantatüberlebensrate ist der Grad der Abnahme der Kreatinin-Clearance und des Urinvolumens bzw. der Zunahme der Serum-Kreatinin-Konzentration während der Rejektion. Eine signifikant schlechtere Transplantatüberlebensrate zeigen Transplantate, deren Serum-Kreatinin-Konzentration nach viertägiger Rejektionsbehandlung weiter ansteigt, gegenüber Transplantaten ohne weiteren Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration nach diesem Behandlungszeitraum. Diese Ergebnisse unterstützen die Auffassung, daß für die Prognose der Transplantatüberlebensdauer weniger der Grad der während der Rejektion auftretenden Funktionseinschränkung, gemessen mit Hilfe der drei oben genannten Parameter, von Bedeutung ist als vielmehr die Länge der Zeitspanne vom Beginn der Rejektionsbehandlung bis zu dem Zeitpunkt, an dem keine weitere Verschlechterung der Transplantatfunktion mehr auftritt.

Im untersuchten Patientenkollektiv haben Transplantate, deren erste Rejektion innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation auftritt, eine signifikant bessere kumulative Transplantatüberlebensrate als Transplantate, deren Beginn der ersten Rejektion zwischen dem 8. - 30. Tag nach Transplantation liegt. Spätere Rejektionen gehen signifikant häufiger mit Leukopenien und Infektionen einher. - Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes ist eine Änderung des Dosierungsschemas von Methylprednisolon unmittelbar nach Transplantation vorgenommen worden. Es scheint, daß eine hohe Methylprednisolon-Therapie unmittelbar nach Transplantation den Beginn der Rejektion auf einen späteren, für die Transplantatfunktion ungünstigeren Zeitpunkt verschiebt.

Die allgemeine Auffassung, daß eine Rejektionsbehandlung in einem möglichst frühen Stadium der Rejektion begonnen werden muß, ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen. Trotz einer deutlich stärkeren Einbuße der Transplantatfunktion während der Rejektion bei spä-

terem Rejektionsbehandlungsbeginn fällt die kumulative Überlebensrate dieser Transplantate tendenzmäßig sogar geringer als die der Transplantate mit einem früheren Behandlungsbeginn der ersten Rejektion. Ein früher Beginn der Rejektionsbehandlung, der die immunologische Auseinandersetzung zwischen Empfänger und Transplantat in einem frühen Rejektionsstadium vermindert, scheint nicht notwendig auch die Langzeit-Toleranz zu fördern.

Literaturverzeichnis

1. ANDERSON, C.B., G.A.SICARD, E.E.ETHEREDGE:
Delayed renal function and long-term renal allograft survival.
Transplant Proc 11, 482-485 (1979)
2. ANDERSON, R.J., L.A.SCHAEFER, D.B.OLIN, T.C.EICKHOFF:
Infectious risk factors in the immunosuppressed host.
Am J Med 54, 453-460 (1973)
3. BACH, J.F.:
The pharmacological and immunological basis for the use of
immunosuppressive drugs.
Drugs 11, 1-13 (1976)
4. BASTL, C.P., E.D.HENDLER, F.O.FINKELSTEIN:
Leukocyte responses to acute renal transplant rejection.
Clin Nephrol 4, 228-233 (1975)
5. BAXBY, K., R.M.R.TAYLOR, M.ANDERSON, R.W.G.JOHNSON, J.SWINNEY:
Assessment of cadaveric kidneys for transplantation.
Lancet 2, 977-979 (1974)
6. BELZER, F.O., S.L.KOUNTZ:
Preservation and transplantation of human cadaver kidneys.
Ann Surg 172, 394-460 (1970)
7. BELZER, F.O., H.A.PERKINS, J.L.FORTMANN, S.L.KOUNTZ, O.SALVA-
TIERRA, K.C.COCHRUM, R.PAYNE:
Is HL-A typing of clinical significance in cadaver renal
transplantation?
Lancet 1, 774-777 (1974)
8. BELZER, D.O., T.W.REED, J.P.PRYOR, S.L.KOUNTZ, J.E.DUNPHY:
Causes of renal injury in kidneys obtained from cadaver donors.
Surg Gynec Obstet 130, 467-477 (1970)
9. BÖRNER, K.:
Normalbereich von Laboratoriumsuntersuchungen.
Universitätsklinikum Berlin Steglitz (1977)
10. BROPHY, D., J.S.NAJARIAN, C.M.KJELLSTRAND:
Acute tubular necrosis after renal transplantation.
Transplantation 29, 245-248 (1980)
11. BYRD, L.H., L.TAPIA, J.S.CHEIGH, J.ARONIAN, K.H.STENZEL,
A.L.RUBIN:
Association between streptococcus faecalis urinary infections
and graft rejection in kidney transplantation.
Lancet 2, 1167-1169 (1978)
12. CARROLL, R.N.P., G.D.CHISHOLM, R.SHACKMAN:
Factors influencing early function of cadaver renal transplants.
Lancet 2, 551-552 (1969)

13. CHAN, L., M.E.FRENCH, J.BEARE, D.O.OLIVER, P.J.MORRIS:
Prospective trial of high-dose versus low-dose prednisolone
in renal transplant patients.
Transplant Proc 12, 323-326 (1980)
14. CHO, S.I., J.W.BRADLEY, D.C.NABSETH, M.R.GAROVVOY:
Significant factors in immediate outcome of cadaver kidney
transplants.
Surgical Forum 27, 307-308 (1976)
15. CLAPP, J.R., R.R.ROBINSON:
Functional characteristics of the transplanted kidney.
Arch Intern Med 123, 531-536 (1969)
16. CLARK, F.A., P.I.TERASAKI, G.OPELZ, M.R.MICKEY:
Cadaver-kidney transplant failures at one month.
New Engl J Med 291, 1099-1102 (1974)
17. COCHRAN, M., G.SUAREZ, M.FOX:
Prognosis of cadaver kidney grafts with rejection episodes
occurring within 2 weeks of transplantation.
Transplantation 27, 67-69 (1979)
18. CRYER, P.E., J.KISSANE:
Renal failure after transplantation.
Am J Med 58, 537-546 (1975)
19. DAUSSET, J., J.HORS, M.BUSSON:
Serologically defined HL-A antigens and long-term survival of
cadaver kidney transplants: a joint analysis of 918 cases per-
formed by France-transplant and the London-transplant group.
N Engl J Med 290, 979-984 (1974)
20. DAVISON, J.M., P.R.ULDALL, R.M.R.TAYLOR:
Relation of immediate post-transplant renal function to
long-term function in cadaver kidney recipients.
Transplantation 23, 310-315 (1977)
21. DREIKORN, K.:
Aktuelle Probleme der Konservierung von Spendernieren.
Praxis der Nierentransplantation (Hrsg.: F.W.ALBERT, H.KREITER,
G.A.JUTZLER, G.TRAUT), S.124-138, F.K.Schattauer Verlag,
Stuttgart (1980)
22. ES, A.A. van, H.BALNER:
Effect of pretransplant transfusions on kidney allograft
survival.
Transplant Proc 11, 127-137 (1979)
23. ES, A.A. van, G.PERSIJN, YEA van HOOFF-EIJKENBOOM, M.W.KALFF,
J.P. van HOOFF:
Blood transfusions, HLA-A and B, DR matching, graft survival,
and clinical course after cadaveric kidney transplantation.
Transplant Proc 13, 172-174 (1981)

24. FAROOKI, M.S., R.W.KIMBER:
Studies on erythropoiesis in uremic and post-transplant (renal) patients utilizing radioactive iron and chromium.
CMA Journal 104, 1092-1097 (1971)
25. FINKELSTEIN, F.O., H.R.BLACK:
Risk factor analysis in renal transplantation: guidelines for the management of the transplant recipient.
Am J med Sci 267, 159-169 (1974)
26. FINKELSTEIN, F.O., B.LYTTON, M.SCHIFF, H.R.BLACK:
Rejection episodes and patient and graft survival after renal transplantation.
Clin Nephrol 2, 217-219 (1975)
27. FISCHER, E., V.LENHARD, P.SEIFERT, A.KLUGE, R.JOHANNSEN:
Blood transfusion-induced suppression of cellular immunity in man.
Human Immunology 3, 187-194 (1980)
28. FLANIGAN, W.J., L.F.ARDON, T.E.BREWER, F.T.CALDWELL:
Etiology and diagnosis of early post-transplantation oliguria.
Am J Surg 132, 808-815 (1976)
29. GEOWN, M.G., J.A.KENNEDY, W.G.G.LOUGHBRIDGE, J.DOUGLAS, J.A.ALEXANDER, S.D.CLARKE, J.EVOY, J.C.HEWITT:
One hundred kidney transplants in the Belfast City Hospital.
Lancet 1, 648-651 (1977)
30. GOODWIN, W.E., J.J.KAUFMAN, M.M.MINS:
Human renal transplantation: clinical experiences with 6 cases of renal homotransplantation.
J Urol 89, 13-19 (1963)
31. GRUNDMANN, R.:
Nierenkonservierung - Welches Konservierungsverfahren soll angewendet werden?
Praxis der Nierentransplantation (Hrsg.: F.W.ALBERT, H.KREITER, G.A.JUTZLER, G.TRAUT), S. 139-146, F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart (1980)
32. GRUNDMANN, R., H.PICHLMAIER:
Organkonservierung.
Transplantationschirurgie (Hrsg.: R.PICHLMAIER), S. 123-159, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1981)
33. HAESSLEIN, H.C., J.C.PIERCE, H.M.LEE, D.M.HUME:
Leukopenia and azathioprine management in renal homotransplantation.
Surgery 71, 598-604 (1972)
34. HAMSHERE, R.J., G.D.CHISHOLM, R.SHACKMAN:
Late urinary-tract infection after renal transplantation.
Lancet 2, 793-794 (1974)

13. CHAN, L., M.E.FRENCH, J.BEARE, D.O.OLIVER, P.J.MORRIS:
Prospective trial of high-dose versus low-dose prednisolone
in renal transplant patients.
Transplant Proc 12, 323-326 (1980)
14. CHO, S.I., J.W.BRADLEY, D.C.NABSETH, M.R.GAROVY:
Significant factors in immediate outcome of cadaver kidney
transplants.
Surgical Forum 27, 307-308 (1976)
15. CLAPP, J.R., R.R.ROBINSON:
Functional characteristics of the transplanted kidney.
Arch Intern Med 123, 531-536 (1969)
16. CLARK, F.A., P.I.TERASAKI, G.OPELZ, M.R.MICKEY:
Cadaver-kidney transplant failures at one month.
New Engl J Med 291, 1099-1102 (1974)
17. COCHRAN, M., G.SUAREZ, M.FOX:
Prognosis of cadaver kidney grafts with rejection episodes
occurring within 2 weeks of transplantation.
Transplantation 27, 67-69 (1979)
18. CRYER, P.E., J.KISSANE:
Renal failure after transplantation.
Am J Med 58, 537-546 (1975)
19. DAUSSET, J., J.HORS, M.BUSSON:
Serologically defined HL-A antigens and long-term survival of
cadaver kidney transplants: a joint analysis of 918 cases per-
formed by France-transplant and the London-transplant group.
N Engl J Med 290, 979-984 (1974)
20. DAVISON, J.M., P.R.ULDALL, R.M.R.TAYLOR:
Relation of immediate post-transplant renal function to
long-term function in cadaver kidney recipients.
Transplantation 23, 310-315 (1977)
21. DREIKORN, K.:
Aktuelle Probleme der Konservierung von Spendernieren.
Praxis der Nierentransplantation (Hrsg.: F.W.ALBERT, H.KREITER,
G.A.JUTZLER, G.TRAUT), S.124-138, F.K.Schattauer Verlag,
Stuttgart (1980)
22. ES, A.A. van, H.BALNER:
Effect of pretransplant transfusions on kidney allograft
survival.
Transplant Proc 11, 127-137 (1979)
23. ES, A.A. van, G.PERSIJN, YEA van HOOFF-EIJKENBOOM, M.W.KALFF,
J.P. van HOOFF:
Blood transfusions, HLA-A and B, DR matching, graft survival,
and clinical course after cadaveric kidney transplantation.
Transplant Proc 13, 172-174 (1981)

24. FAROOKI, M.S., R.W.KIMBER:
Studies on erythropoiesis in uremic and post-transplant (renal) patients utilizing radioactive iron and chromium.
CMA Journal 104, 1092-1097 (1971)
25. FINKELSTEIN, F.O., H.R.BLACK:
Risk factor analysis in renal transplantation: guidelines for the management of the transplant recipient.
Am J med Sci 267, 159-169 (1974)
26. FINKELSTEIN, F.O., B.LYTTON, M.SCHIFF, H.R.BLACK:
Rejection episodes and patient and graft survival after renal transplantation.
Clin Nephrol 2, 217-219 (1975)
27. FISCHER, E., V.LENHARD, P.SEIFERT, A.KLUGE, R.JOHANNSEN:
Blood transfusion-induced suppression of cellular immunity in man.
Human Immunology 3, 187-194 (1980)
28. FLANIGAN, W.J., L.F.ARDON, T.E.BREWER, F.T.CALDWELL:
Etiology and diagnosis of early post-transplantation oliguria.
Am J Surg 132, 808-815 (1976)
29. GEOWN, M.G., J.A.KENNEDY, W.G.G.LOUGHTRIDGE, J.DOUGLAS, J.A.ALEXANDER, S.D.CLARKE, J.EVOY, J.C.HEWITT:
One hundred kidney transplants in the Belfast City Hospital.
Lancet 1, 648-651 (1977)
30. GOODWIN, W.E., J.J.KAUFMAN, M.M.MINS:
Human renal transplantation: clinical experiences with 6 cases of renal homotransplantation.
J Urol 89, 13-19 (1963)
31. GRUNDMANN, R.:
Nierenkonservierung - Welches Konservierungsverfahren soll angewendet werden?
Praxis der Nierentransplantation (Hrsg.: F.W.ALBERT, H.KREITER, G.A.JUTZLER, G.TRAUT), S. 139-146, F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart (1980)
32. GRUNDMANN, R., H.PICHLMAIER:
Organkonservierung.
Transplantationschirurgie (Hrsg.: R.PICHLMAIER), S. 123-159, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1981)
33. HAESSLEIN, H.C., J.C.PIERCE, H.M.LEE, D.M.HUME:
Leukopenia and azathioprine management in renal homotransplantation.
Surgery 71, 598-604 (1972)
34. HAMSHIRE, R.J., G.D.CHISHOLM, R.SHACKMAN:
Late urinary-tract infection after renal transplantation.
Lancet 2, 793-794 (1974)

35. HANSEN, H.E., P.E.SKOV:
The functional pattern of the transplanted kidney during the first year.
Acta Med Scand 220, 11-16 (1976)
36. HELWIG, B.:
Moderne Arzneimittel.
Wissenschaftliche Verlagsanstalt, S. 1599 (1980)
37. HOLLENBERG, N.K., A.BIRTCH, A.RASHID, R.MANGEL, W.BRIGGS, M.EPSTEIN, J.E.MURRAY, J.P.MERRILL:
Relationships between intrarenal perfusion and function: serial hemodynamic studies in the transplanted human kidney.
Medicine 51, 95-106 (1972)
38. HONG, C.D., B.S.KAPOOR, M.R.FIRST, V.E.POLLAK, J.W.ALEXANDER:
Fractional excretion of sodium after renal transplantation.
Kidney International 16, 167-178 (1979)
39. HULL, C.H., N.H.NIC:
SPSS Update 7-9.
Mc-Graw-Hill Book Company, S. 207-209 (1981)
40. JEFFERY, J.R.:
Chemotherapy and immunosuppression of kidney transplant recipients.
Biomedicine 34, 1-3 (1981)
41. KEOWN, P.A., C.R.STILLER, M.BLOCH, N.R.SINCLAIR, B.A.LOCKWOOD, W.H.HOWSON:
Pretransplant immunologic reactivity to donor lymphocytes - lack of correlation with posttransplant events.
Transplant Proc 13, 1563-1564 (1981)
42. KJELLSTRAND, C.M., R.E.CASALI, R.L.SIMMONS, J.R.SHIDEMAN, T.J.BUSELMEIER, J.S.NAJARIAN:
Etiology and prognosis in acute post-transplant renal failure.
Am J Med 61, 190-199 (1976)
43. KJELLSTRAND, C.M., R.L.SIMMONS, T.J.BUSELMEIER, J.S.NAJARIAN:
Assessment of cadaveric kidneys for transplantation.
Lancet 1, 219-220 (1975)
44. KREIS, H., M.LACOMBE, L.H.NOEL, J.M.DESCAMPS, J.CHAILLEY, J.CROSNIER:
Kidney-graft rejection: has the need for steroids to be re-evaluated?
Lancet 2, 1169-1174 (1978)
45. LEE, E., M.DESU:
A computer program for comparing k samples with right-censored data.
Computer Programs in Biomedicine 2, 315-321 (1972)

46. LEISNER, B., M.GRAU, E.HELD, K.J.PFEIFER, H.G.HEINZE:
Vergleich der Ergebnisse nuklearmedizinischer und klinischer
Funktionsuntersuchungen nach Nierentransplantation.
Nieren- und Hochdruckkr 3, 98-105 (1979)
47. LONDON, W.T., J.S.DREW, B.G.WERNER, B.S.BLUMBERG:
An association of host response to hepatitis B infection
with survival of kidney transplants.
Clin Res 24, 490 (A) (1976)
48. LOPEZ, C., R.L.SIMMONS, S.M.MAUER, J.S.NAJARIAN, R.A.GOOD:
Association of renal allograft rejection with virus infections.
Am J Med 56, 280-289 (1974)
49. LYTTON, B., F.O.FINKELSTEIN, M.SCHIFF, H.R.BLACK:
Influence of rejection on graft survival after renal trans-
plantation.
J Urol 116, 300-303 (1976)
50. MATAS, A.J., R.L.SIMMONS, C.M.KJELLSTRAND, D.S.FRYD,
J.S.NAJARIAN:
When should the third renal transplant rejection episode be
treated?
Ann Surg 186, 104-110 (1977)
51. MATAS, A.J., R.L.SIMMONS, C.M.KJELLSTRAND, J.S.NAJARIAN:
Pseudorejection: factors mimicking rejection in renal allograft
recipients.
Ann Surg 186, 51-59 (1977)
52. MIRAND, E.A., G.S.JOHNSTON, H.J.HUSER, G.P.MURPHY:
Renal transplantation in the Rhesus monkey. V. Alterations
in Erythropoietin activity.
Invest Urol 2, 574-578 (1965)
53. MOORE, T.C., T.V.BERNE, T.S.ENGLISH:
Influence of duration of hemodialysis on early post-transplant
function of machine preserved human cadaveric kidneys.
Ann Surg 179, 499-504 (1973)
54. MOORE, T.C., T.V.BERNE, T.S.ENGLISH:
Early post-transplantation slow function of twenty-six machine
preserved human cadaveric kidneys.
Am J Surg 127, 725-729 (1974)
55. MORRIS, P.J.:
Renal transplantation.
Tissue transplantation (Hrsg.: P.J.MORRIS), S. 95-114,
Academic Press, London (1982)
56. MORRIS, P.J.:
Kidney transplantation.
Transplant Proc 13, 26-32 (1981)

57. MYEROWITZ, R.L., A.A.MEDEIROS, T.F.O'BRIEN:
Bacterial infection in renal homotransplant recipients.
Am J Med 53, 308-314 (1972)
58. NORLEN, B.J., A.ENGBERG, Ö.KÄLLSKOG, M.WOLGAST:
Nephron function of the transplanted rat kidney.
Kidney International 14, 10-20 (1978)
59. OESTERWITZ, H., G.HORPACSY, G.MAY, M.MEBEL:
Frequency of leukopenia incidents following azathioprine
therapy after kidney transplantation.
Eur Urol 4, 167-170 (1978)
60. OLIVER, R.T.D., J.A.SACHS, H.FESTENSTEIN, G.D.PEGRUM,
J.F.MOORHEAD:
Influence of HL-A matching, antigenic strength, and immune re-
sponsiveness on outcome of 349 cadaver renal grafts.
Lancet 2, 1381-1384 (1972)
61. OPELZ, G., M.R.MICKEY, P.I.TERASAKI:
Blood transfusions and kidney transplants: remaining contro-
versies.
Transplant Proc 13, 136-141 (1981)
62. OPELZ, G., G.PERSIJN:
Workshop on blood transfusion in renal transplantation.
The Gelin Memorial Symposion on Clinical Renal Transplantation,
Gothenburg - Schweden (1981)
63. OPELZ, G., N.SASAKI, P.I.TERASAKI:
Prediction of long-term kidney transplant survival rates by
monitoring early graft function and clinical grades.
Transplantation 25, 212-215 (1978)
64. OPELZ, G., D.P.S.SENGAR, M.R.MICKEY:
Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants.
Transplant Proc 5, 253-259 (1973)
65. OPELZ, G., P.I.TERASAKI:
Absence of immunizytion effect in human-kidney retransplantation.
N Engl J Med 299, 370-374 (1978)
66. OPELZ, G., P.I.TERASAKI:
Improvement of kidney-graft survival with increased numbers
of blood transfusions.
N Engl J Med 299, 799-803 (1978)
67. OPELZ, G., P.I.TERASAKI, B.GRAVER, N.SASAKI, M.LANGSTON,
M.COHN, M.R.MICKEY:
Correlation between number of pretransplant blood transfusions
and kidney graft survival.
Transplant Proc 11, 145-147 (1979)

68. PASS, R.F., R.J.WHITLEY, A.G.DIETHELM, J.D.WHELCHER, D.W.REY-NOLDS, C.A.ALFORD:
Cytomegalovirus infections in patients with renal transplants: potentiation by antithymocyte globulin and an incompatible graft.
J Infect Dis 142, 9-17 (1980)
69. PATEL, R., J.P.MERRILL, W.A.BRIGGS:
Analysis of results of kidney transplantation: comparison in recipients with and without preformed antileukocyte antibodies.
N Engl J Med 285, 274-276 (1971)
70. PELLEGRINO, M.A., S.FERRONE, J.W.SAFFORD, A.A.HIRATA, P.I.TERASAKI, R.A.REISFELD:
Stimulation of lymphocyte transformation by Streptococcal typ M1 protein: relationship to HL-A antigens.
J Immunol 109, 97-102 (1972)
71. PERSIJN, G.G., B.COHEN, Q.LANSBERGEN, J.J. van ROOD:
Retrospective and prospective studies on the effect of blood transfusions in renal transplantation in the Netherlands.
Eurotransplant Meeting 1979 (Abstracts)
72. PERSIJN, G.G., A. van LEEUWEN, J.PARLEVIET, B.COHEN, Q.LANSBERGEN, J.D'AMARO, J.J.ROOD:
Two major factors influencing kidney graft survival in Eurotransplant: HLA-DR matching and blood transfusions.
Transplant Proc 13, 150-154 (1981)
73. PETERS, T.G., G.E.BRANNEN, R.WEIL:
Acute rejection episodes and long-term transplant function.
Arch Surg 114, 574-578 (1979)
74. PETO, R., M.C.PIKE, P.ARMITAGE, N.E.BRESLOW, D.R.COX, S.V.HOWARD, N.MANTEL, K.McPHERSON, J.PETO, P.G.SMITH:
Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples.
Br J Cancer 35, 1-39 (1977)
75. PICHLMAIER, H., H.H.EDEL:
Die akute Transplantatkrise.
Langenbecks Arch klin Chir 325, 698-703 (1969)
76. PICHLMAIER, R., G.TIDOW:
Operationsmethoden und Operationstechnik - Standardverfahren. Transplantationschirurgie (Hrsg.: R.PICHLMAIER), S. 529-567, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1981)
77. PIRSON, Y., G.P.J.ALEXANDRE, C.van YPERSELE de STRIHOJ:
Long-term effect of HB_s-antigenemia on patient survival after renal transplantation.
N Engl J Med 296, 194-196 (1977)

78. POPVITZER, M.M., B.HUSBERG, T.E.STARZL:
Immunological mediated acute renal failure after kidney
transplantation.
Kidney Int 8, 500 (A) (1975)
79. RAI, G.S., R.WILKINSON, R.W.ELLIOTT, P.R.ULDALL, R.M.R.TAYLOR:
The effect of recurrent early homograft rejection on subsequent
patient and renal graft survival.
Clin Nephrol 6, 375-378 (1976)
80. ROOD, J.J., A.van LEEUWEN, G.G.PERSIJN, Q.LANSBERGEN, E.GOULMY,
A.TERMIJTELEN, B.A.BRADLEY:
HLA compatibility in clinical transplantation.
Transplant Proc 9, 459-467 (1977)
81. ROOD, J.J., G.G.PERSIJN, Q.LANSBERGEN, B.COHEN, A.van LEEUWEN,
B.A.BRADLEY:
How can HLA matching improve kidney graft survival?
Eurotransplant Meeting 1979 (Abstracts)
82. SACHS, L.:
Angewandte Statistik.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1974)
83. SALAMAN, J.R.:
Pharmacological immunosuppressive agents.
Immunosuppressive Therapy (Hrsg.: J.R.SALAMAN), S. 3-18,
MTP Press Limited, London (1981)
84. SALAMAN, J.R., E.COUGHIG:
Timing of antirejection therapy.
Transplantation 29, 468-470 (1980)
85. SALVATIERRA, D.POTTER, K.C.COCHRUM, W.J.C.AMEND, R.DUCA,
B.L.SACHS, R.W.J.JOHNSON, F.O.BELZER:
Improved patient survival in renal transplantation.
Surgery 79, 166-171 (1976)
86. SANTIAGO-DELPIN, E.A., L.H.TOLED0-PEREYRA, A.W.M0BERG, C.O.CAL-
LENDER, T.J.BUSELMEIER, P.van LOON, R.L.SIMMONS, J.S.NAJARIAN:
Predictive parameters for renal preservation.
TASAI0 20, 550-555 (1974)
87. SCHMIDT, K.R., K.J.PFEIFER, G.SEFFFART, R.KANTLEHNER, H.G.HEINZE:
Durchblutungsmessung mit ¹³³Xe nach klinischer Nierentransplan-
tation.
Fortschr Röntgenstr 121, 477-489 (1974)
88. SCHOLZ, D., H.H.SCHULDT, P.ALTHAUS, K.SCHRÖDER, M.MEBEL:
Klinische und experimentelle Ergebnisse zur Bedeutung von Nie-
renschädigung für die Spätprognose nach Nierentransplantation.
Z Urol Nephrol 72, 875-883 (1979)

89. SEIM, S.K., K.E.MAISEL, F.K.MERKEL:
The effect of length of preservation on renal transplant survival.
Surg Gynecol Obstet 145, 709-713 (1977)
90. SHONS, A.R., R.L.SIMMONS, C.M.KJELLSTRAND, T.J.BUSELMEIER, J.S.NAJARIAN:
Renal transplantation in patients with Australia antigenemia.
Am J Surg 128, 699-701 (1974)
91. SIMMONS, R.L., J.S.NAJARIAN, C.M.KJELLSTRAND:
Transplantation: technique, complications and results.
Transplantation (Hrsg.: J.S.NAJARIAN, R.L.SIMMONS), S. 445-496,
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1972)
92. SIMMONS, R.L., R.WEIL, M.B.TALLENT, C.M.KJELLSTRAND, J.S.NAJARIAN:
Do mild infections trigger the rejection on renal allografts.
Transplant Proc 2, 419-423 (1970)
93. SKOV, P.E., H.E.HANSEN:
The functional pattern of the cadaveric kidney in the early posttransplant period.
Acta Med Scand 196, 285-290 (1974)
94. SMITH, M.D., J.D.WILLIAMS, G.A.COLES, J.R.SALAMAN:
The effect of blood transfusion on T-suppressor cells in renal dialysis patients.
Transplant Proc 13, 181-183 (1981)
95. SOLHEIM, B.G., A.FLATMARK, S.HALVORSEN, J.JERVELL, E.THORSBY:
Influence of HLA-A, B, C and D-matching and pretransplant blood transfusions on kidney graft survival.
Transplant Proc 11, 748-751 (1979)
96. SPEES, E.K., W.K.VAUGHN, G.NIBLACK, G.M.WILLIAMS, D.B.AMOS, R.S.FILO, J.C.McDONALD, G.MENDEZ-PICON:
The effects of blood transfusion on cadaver renal transplantation: a prospective study of the southeastern organ procurement foundation 1977-1980.
Transplant Proc 13, 155-160 (1981)
97. SUWANSIRIKUL, S., R.NALINI, J.N.DOWLING, M.HO:
Primary and secondary cytomegalovirus infection.
Arch Intern Med 137, 1026-1029 (1977)
98. SY, G., L.H.TOLED0-PEREYRA, S.G.DIENST, H.K.OH:
Are there any important predicting factors of renal function during hypothermic pulsatile perfusion for transplantation?
Am Surg 46, 340-343 (1980)
99. THIEL, G., F.ENDERLIN, U.DUBACH, R.FRIDRICH:
Analyse verschiedener Untersuchungsmethoden auf ihre Brauchbarkeit zur Frühdiagnose akuter Abstoßungskrisen von Leber-
nientransplantaten.
Langenbecks Arch klin Chir 325, 704-709 (1969)

100. ULDALL, P.R., R.WILKINSON, P.J.DEWAR, S.MURRAY, A.R.MORLEY,
K.BAXBY, R.M.R.TAYLOR:
Factors affecting the outcome of cadaver renal transplantation
in Newcastle upon Tyne.
Lancet 2, 316-319 (1977)
101. VINCENTI, F., W.AMEND, N.J.FEDUSKA, R.M.DUCA, O.SALVATIERRA:
Improved outcome following renal transplantation with reduction
in the immunosuppression therapy for rejection episodes.
Am J Med 69, 107-112 (1980)
102. VINCENTI, F., R.M.DUCA, W.AMEND, H.A.PERKINS, K.C.COCHRUM,
N.J.FEDUSKA, O.SALVATIERRA:
Immunologic factors determining survival of cadaver-kidney
transplants: the effect of HLA serotyping, cytotoxic antibodies
and blood transfusions on graft survival.
N Engl J Med 299, 793-798 (1978)
103. WARDENER, H.E.de:
The kidney. An outline on normal and abnormal structure and
function.
Churchill Livingstone, 4. ed., Edinburgh-London (1973)
104. WHITTAKER, J.R., F.J.VEITH, R.SOBERMAN, P.LALEZARI, I.TELLIS,
S.Z.FREED, M.L.GLIEDMAN:
The fate of renal transplant with delayed function.
Surg Gynec Obstet 136, 919-922 (1973)
105. WUSTEMAN, M.C.:
The effect of warm ischemia on the function of rabbit kidneys
measured by isolated normothermic perfusion.
J Surg Res 23, 332-338 (1977)
106. YOKOYAMA, E., T.ENDO, K.KUMANO, S.MASHIMO, T.SAKAI, M.OKUBO,
H.UCHIDA, N.KASHIWAGI, K.KSOHIBA:
Is hepatic dysfunction beneficial to allograft function?
Transplant Proc 11, 1284-1285 (1979)

Danksagungen

Die vorliegende Arbeit entstand unter Leitung von Herrn Priv. Doz. Dr. G. Offermann. Für sein stets förderndes Interesse sind wir zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. Molzahn danken wir für weitere Unterstützung und Anregung.

Herrn Dr. Hopfenmüller und Herrn Augustin (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation) danken wir für Beratung bei Problemen der Statistik und der Datenverarbeitung.

Lebensläufe

Ich wurde am 18.7.1956 in Halle/Saale geboren.

Meine Ausbildung begann mit der Einschulung im September 1963 in die Grundschule. Acht Jahre später, 1971, wechselte ich in die Erweiterte Oberschule. Seit Februar 1975 lebe ich in der Bundesrepublik Deutschland, wo ich in Hamburg im Dezember desselben Jahres die Reifeprüfung abgelegt habe. Von April 1976 bis November 1983 studierte ich an der Freien Universität Berlin Medizin.

Seit dem 1. Dezember 1983 arbeite ich als Assistent im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, Abteilung für Innere Medizin.

Ulrich Kunzendorf

Geboren am 10.01.1957 in Gelsenkirchen, legte ich nach 12-jähriger Schulzeit 1975 die Reifeprüfung in Espelkamp ab.

Von Oktober 1975 bis März 1977 studierte ich an der Technischen Universität in Berlin Mathematik, parallel hierzu begann ich im April 1976 mit dem Medizin-Studium an der Freien Universität Berlin. Nach dem 2. Teil des Staatsexamens im März 1982 setzte ich mein Studium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen fort, wo ich im Oktober 1983 den 3. Teil des Staatsexamens ablegte.

Seit dem 1.12.1983 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter auf der Abteilung für allgemeine Innere Medizin und Nephrologie des Klinikums Steglitz tätig.

Gerd Walz

